Zur
Konstitutionsaufklärung der Chinovasäure

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt
im November 1938 von

Hermann Schlenk
aus Tübingen

München 1939

Berichterstatter: Geheimrat Prof. Dr. H. Wieland

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Januar 1939

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Vorliegende Arbeit führte ich im Chemischen Laboratorium der Bayerischen Akademie der Wissenschaften zu München aus. Die Untersuchung stand unter der Leitung meines hochverehrten Lehrers,

Herrn Geheimrat Professor Dr. H. Wieland.

Für seine ständige Anteilnahme an dieser Arbeit, die vielfältigen Anregungen und das mir stets entgegengebrachte Wohlwollen möchte ich meinen aufrichtigen und ergebenen Dank aussprechen.

Inhalt

I. TEIL.

Seite

Stellung der Chinovasäure in der Terpenreihe . . . 1
1,8-Dimethylpicen aus der Dehydrierung 7
Abbau des Bromlaktons 9
Besprechung der Umwandlungsprodukte der Chinovasäure (Laktonisierung, Brenzung, Anhydrisierung) . . . 12
Die Doppelbindung 14
Die Oxydationsreaktion der Chinovasäuregruppe . . . 14
Die Oxydationsreaktion der Brenzchinovasäuregruppe . . 14
Formulierung der Oxydation 17
Die Doppelbindungen der Diensäure 23
Trienbrenzchinovasäure 25
Versuche an den Carboxylgruppen der Chinovasäure; das Dichlorid der Chinovasäure 28
Die Chinovatrienalkohole 29
Folgerungen aus den Aromatisierungen; Formeln für die charakteristischen Funktionen 32
Diskussion einer Formel 35
Zusammenfassung 36

II. TEIL.

Gewinnung von Chinovasäure 38
Bromierung der Diensäure: Trienbrenzchinovasäure . . 40
Oxydation der Triensäure 43
Mellophansäure aus Triensäure 45
Weitere Feststellungen an Diensäure (Nebenprodukt der Bromierung, Benzopersäuretitration, Maleinsäureanhydrid) . 47
Chinovasäure und Thionylchlorid, Benzoylchinovadichlorid . 49
Reduktion des Dichlorides 51
Brenzung des Dichlorides, Trienalkohole 52
Monochlorid der Benzoylchinovasäure 55
Chinovasäure und Chlor (Trichlorchinovasäure, Trichlorchinovalakton) 58
Reaktion des Trichlorchinovalaktons 64
Versuche mit Trichlorchinovasäure 66
Drehungen einiger Chinovaderivate 68
Ultraviolettabsorption 69
Literaturverzeichnis 73

Zur Konstitutionsaufklärung der Chinovasäure

Das Vorkommen der Chinovasäure, ihre Gewinnung und historischen Daten sind in früheren Dissertationen über dieses Thema eingehend besprochen worden. Es soll daher hier versucht werden, die in neuerer Zeit gesammelten Kenntnisse über die Konstitution der Chinovasäure zu besprechen und ihre Stellung in der Klasse der pentacyclischen Triterpene zu erläutern. Besonders die letzten Jahre brachten Ergebnisse der Arbeiten über diese Stoffklasse, die wünschenswert erscheinen lassen, Ähnlichkeiten und Unterschiede in den Reaktionen — indirekt also der Konstitution — zu umreißen.

Entscheidend für die Klassifizierung der Chinovasäure ist die Selendehydrierung (69): man erhält ein Polymethylpicen, das auch aus vielen anderen Sapogeninen zu gewinnen ist. Diese Reaktion läßt natürlich Rückschlüsse auf die Konstitution nur in sehr begrenztem Maße zu, dennoch müssen deutliche Unterschiede der Dehydrierung von Chinovasäure gegenüber sämtlichen anderen Sapogeninen hervorgehoben werden: Chinovasäure gibt keine Naphtalinderivate, dagegen das Picenderivat in etwa 9 % Ausbeute, ferner einen Kohlenwasserstoff C_nH_n, der bis jetzt noch nicht näher aufgeklärt werden konnte (Dietrich nimmt n = 24 oder 26 an). Die anderen vor allem von Ruzicka bearbeiteten Sapogenine liefern Polymethylnaphtaline in beträchtlicher Menge und nur sehr wenig Dimethylpicen (21). C_nH_n wird bei ihrer Dehydrierung nicht gefunden.

Jedenfalls ist es berechtigt, das Picenringsystem für Chinovasäure als das wahrscheinlichste anzusehen. Mit der Formel $C_{30}H_{46}O_5$ (zwei Carboxylgruppen, eine sekundäre Alko-

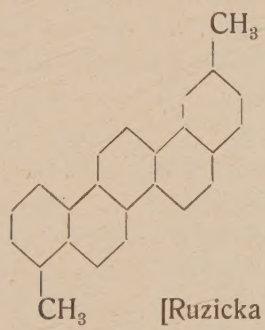
holgruppe) ist sie nur durch etwas größeren Sauerstoffgehalt gegenüber den anderen Stoffen derselben Klasse ausgezeichnet. Der Drehwert fügt sich vollkommen den für die ganze Gruppe üblichen Werten ein. In nachfolgender Tabelle sind nur die eingehender bearbeiteten Naturprodukte genannt:

Name, Formel	O-Funktionen	α_D	α_D-Bromlakton
Chinovasäure $C_{30}H_{46}O_5$	CHOH 2 COOH	+ 116°	(+ 23.1°) (s. prakt. Teil dieser Arbeit)
Oleanolsäure $C_{30}H_{48}O_3$	CHOH COOH	+ 76.6° (2,7)	+ 59°
Gypsogenin $C_{30}H_{46}O_4$	CHOH CHO COOH	+ 78° (8) bzw. + 650	nicht angegeben
Siaresinolsäure $C_{30}H_{48}O_4$	CHOH COOH	+ 98.5° (5)	+ 152° (5)
Sumaresinolsäure $C_{30}H_{48}O_4$	CHOH COOH	+ 102° (5)	+ 60.2° (5)
Glycyrrhetinsäure $C_{30}H_{48}O_3$	COOH	+ 163° (3)	nicht angegeben
α-,β-Boswellinsäure $C_{30}H_{48}O_3$	CHOH COOH	+ 114° (6)	—
Hederagenin $C_{30}H_{48}O_4$	CH_2OH CHOH	+ 81° (1,7)	+ 72.5° (7)
α-, β-Amyrin $C_{30}H_{50}O$	CHOH	+ 89°, + 88.5° (67)	
Erythrodiol $C_{30}H_{50}O_2$	CHOH CH_2OH	+ 74.6° (8,9)	
Betulin $C_{30}H_{50}O_2$	CH_2OH CHOH	+ 15.7° (4,11)	
(Brenzchinovasäure $C_{29}H_{46}O_3$	CHOH COOH	-- 61.3°	— 4.0°) (s. prakt. Teil dieser Arbeit)

Von diesen Sapogeninen sind Gypsogenin, Hederagenin, β-Amyrin, Erythrodiol und Oleanolsäure in direkten Zusammenhang gebracht worden, unter Erhaltung des gesamten Kohlenstoffgerüstes (2, 1, 12).

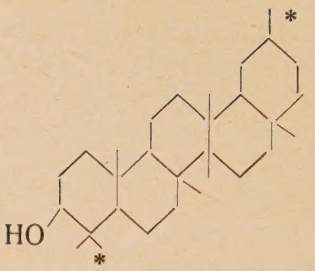
Bereits Winterstein hatte, durch die auffallende Ähnlichkeit der Drehwerte veranlaßt, in dieser Richtung gearbeitet. Mit der Kenntnis des Drehwertes der Chinovasäure lag der Versuch nahe, dieses Sapogenin auch der aufgezählten Kette anzugliedern. Ruzicka ging von Gypsogenin aus: er oxydierte zur „Gypsogeninsäure" $C_{30}H_{46}O_5$, die aber deutlich von Chinovasäure verschieden ist (13). Über den Versuch, die Carboxylgruppen der Chinovasäure zu reduzieren und so womöglich zu einem anderen, bekannten Naturstoff zu gelangen, ist in dieser Arbeit berichtet. Er hatte nicht den gewünschten Erfolg.

Außerordentlich wichtig für die Konstitution der gesamten Körperklasse ist die Identifizierung des gemeinsamen Picenderivates aus der Selendehydrierung als 1,8-Dimethylpicen:



[Ruzicka (16)]

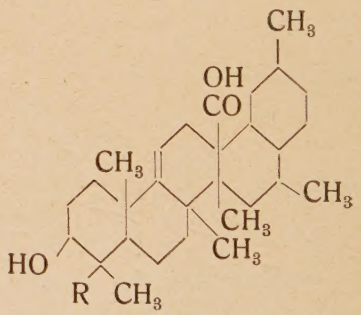
Modellversuche zeigen, daß Änderungen im Ringsystem und sekundäre Reaktionen (Methylwanderung) bei Dehydrierung unter 350° nicht zu erwarten sind (17). Für den komplizierten C_{30}-Körper mit vielen Methylgruppen sind diese Versuche nicht beweisend. Jedoch liegen außer der Selendehydrierung noch sehr wenig experimentelle Daten über die Verteilung der Methylgruppen vor, sodaß Ruzicka auf Grund des „Isoprenprinzips" (19) und der aufgefundenen Polymethylnaphtaline, kombiniert mit dem 1,8-Dimethylpicen, folgendes gemeinsames Skelett für die pentacyclischen Saponine vorschlägt:



Die Stellung der Hydroxylgruppe ist für die obengenannten 5 Triterpene gesichert (16, 10), die beiden markierten Methylgruppen sind in dem Dimethylpicen erfaßt, die übrigen entsprechend den Naphtalinen und der Isoprenhypothese verteilt.

Die Doppelbindung und die Sauerstoff-Funktionen können nun leicht den geringen Forderungen der wenigen Abbaureaktionen entsprechend verteilt werden. Die so erhaltenen Formeln sind in ihren Einzelheiten zunächst nur als Arbeitshypothesen zu werten:

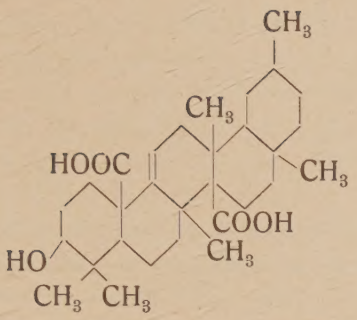
$R = CH_3$	Oleanolsäure
$R = CH_2OH$	Hederagenin
$R = CHO$	Gypsogenin
$R = CH_3$	Erythrodiol
CH_2OH statt	COOH
$R = CH_3$	β-Amyrin
CH_3 statt	COOH



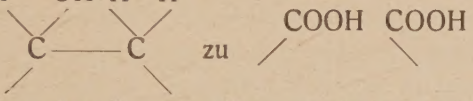
Obwohl auch an Chinovasäure noch kein weitgehender Abbau in eindeutiger Weise durchgeführt werden konnte, so zeigen doch bereits die bisherigen Arbeiten, daß an der von Ruzicka vorgeschlagenen Formel (20) Korrekturen notwendig sind, bzw. die Ähnlichkeiten zwischen Chinovasäure und den anderen sauren Saponinen doch nicht so groß sind.

---

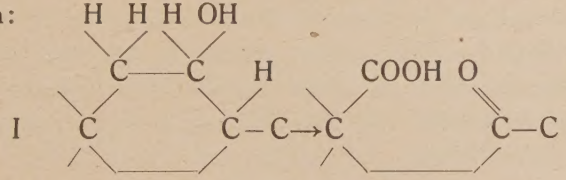
* Reduktion einer Carboxylgruppe zu einer Methylgruppe analog (61) ist bei der besonders guten Ausbeute des Picens gerade aus Chinovasäure nicht möglich.

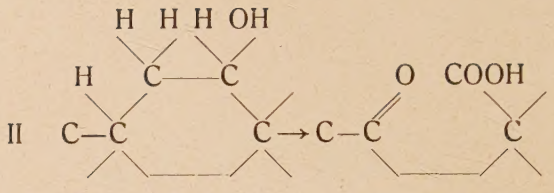


Kraus konnte beim Abbau des Bromlactons der Brenzchinovasäure (siehe vorherige Tabelle) zeigen, daß die Hydroxylgruppe sekundär an einem Ringkohlenstoffatom sitzt. Es konnte



aufgespalten werden. Um eine Brenzreaktion zu ermöglichen, wurde die Bromlaktondicarbonsäure zu einer Diensäure entbromt, die nun durch gleichzeitige Spaltung des Laktonringes drei freie Carboxylgruppen enthielt. Eliminierung der ursprünglichen Carboxylgruppe ist nicht zu befürchten, man erhält dementsprechend bei der Brenzung eine Ketocarbonsäure, wodurch sehr wahrscheinlich gemacht ist, daß der ursprüngliche Ring ein Sechsring ist. Die weitere Oxydation ist nicht mehr so durchsichtig, sie führt zu einer Ketolaktoncarbonsäure $C_{28}H_{40}O_5$, ohne daß ein C-Atom abgesprengt wird. Auch ohne Entscheidung, welche der beiden Carboxylgruppen sich laktonisierte — die ursprüngliche der Brenzsäure oder die bei der Sprengung des Cyclopentanonringes neu entstandene — muß eine der beiden Gruppierungen, I oder II, vorhanden sein, damit dieser Abbau derart verlaufen kann:



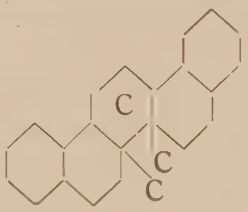


Nach Erfahrungen an Gallensäuren (18) ist die Brenzung zum 5-Ringketon nur an einem endständigen Ringe glatt durchzuführen. Es liegt außerdem sehr nahe, in Analogie zu der überaus größeren Mehrzahl der Derivate des Cyclopentanoperhydrophenanthrens und auch des Perhydropicens, die Hydroxylgruppe der Chinovasäure in Ring A an Stelle 3 einzusetzen. Dieser enthält aber in der obigen Formulierung das von I und II geforderte tertiäre C-Atom nicht (markiert). Übereinstimmung wäre nur zu erreichen, wenn man die Hydroxylgruppe in m- oder p-Stellung zu den gem. Methylgruppen einsetzt: Es könnte dann in der Brenzsäure, nach Verlust des benachbarten Carboxyls, in o- oder m-Stellung zum Hydroxyl ein tertiäres C-Atom vorhanden sein. Nimmt man aber statt der beiden gem. Methylgruppen an dem gleichen Kohlenstoffatom nur ein Methyl an, so würde das keinen Widerspruch zwischen dem Abbau und dem 1,8-Dimethylpicen bedeuten. Die Hydroxylgruppe könnte dann in 3-Stellung sein.

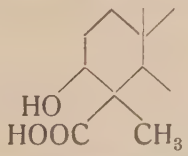
Die Fortführung dieses Abbaues (CO_2-Abspaltung und Oxydation des Ketons zu einer Dicarbonsäure) scheint noch nicht genügend gesichert, um Schlüsse daraus zu ziehen. — Ein Abbau, den Kitasato am Hederagenin durchführte, steht auch im Widerspruch zu dem eben geschilderten der Chinovasäure.

Die bisherigen Ergebnisse des Abbaues an der Hydroxylgruppe stellen Chinovasäure also außer der Reihe der in Beziehung gebrachten fünf Sapogenine. Bei der Dehydrierung der Chinovasäure wird sicher kein Oxypicen zu erhalten sein, da die Anhydrisierung schon unterhalb der Dehydrierungstemperatur einsetzt. Die Stellung der Hydroxylgruppe wird also nicht so geklärt werden können, wie das bei β-Amyrin möglich war (10, 16).

Um das Fehlen der Naphtalinderivate unter den Dehydrierungsprodukten der Chinovasäure zu erklären, wurde vorgeschlagen, eines der beiden Kohlenstoffatome am Ring C der Chinovasäure sei als Carboxylgruppe vorhanden, die leicht gebrenzt wird; danach wäre der Zerfall in Naphtaline nicht mehr so wahrscheinlich. Im nächsten Abschnitt werden Ergebnisse gebracht, die das Fehlen der Naphtalinderivate unter den Dehydrierungsprodukten wesentlich besser erklären.



Als Unterschied zwischen Chinovasäure und den meisten anderen sauren Sapogeninen wurde angeführt, daß sie bei Bromierung unter den üblichen Bedingungen kein Bromlakton bildet. Es gelang die Laktonisierung jetzt durch Chlor in Eisessig, jedoch beschränkt sich die Reaktion nicht auf Bildung eines Chloraktons, sondern es treten noch zwei weitere Chloratome in das Molekül ein. Die ungewöhnlichen Reaktionsbedingungen machen erforderlich, auch andere Sapogenine auf ihr Verhalten bei derselben Behandlung zu prüfen. Siaresinolsäure gibt auch ein Trichlorderivat, dagegen wurde aus Boswellinsäure und Betulin nichts Definiertes in nennenswerter Menge erhalten. Für Boswellinsäure wurde von Simpson (22) die Teilformulierung vorgeschlagen,



in der die β-Stellung der Carboxylgruppe zum Hydroxyl erwiesen ist, das übrige nur in Analogie zu der Ruzickaschen Arbeitshypothese angenommen ist. Die Carboxylgruppe scheint nicht mit der Doppelbindung in Reaktion zu treten,

es ist von den Boswellinsäuren kein Bromlakton beschrieben. Ebensowenig ist von Ursolsäure eine derartige Reaktion in der Literatur zu finden (42). Es ist also das Verhalten der Chinovasäure nicht so einmalig, wie man annahm. Zu der Beurteilung der Reaktion mit Chlor muß noch folgendes hervorgehoben werden: es entsteht außer dem Trichlorlakton aus der Chinovasäure auch noch ein Körper, der trotz Chloraufnahme keine Laktongruppe enthält, beide Carboxylgruppen sind frei geblieben. Das zeigt besonders deutlich, wie wenig die Bildung des Trichlorlaktons über die Stellung der Doppelbindung zu einer der Carboxylgruppen aussagt.

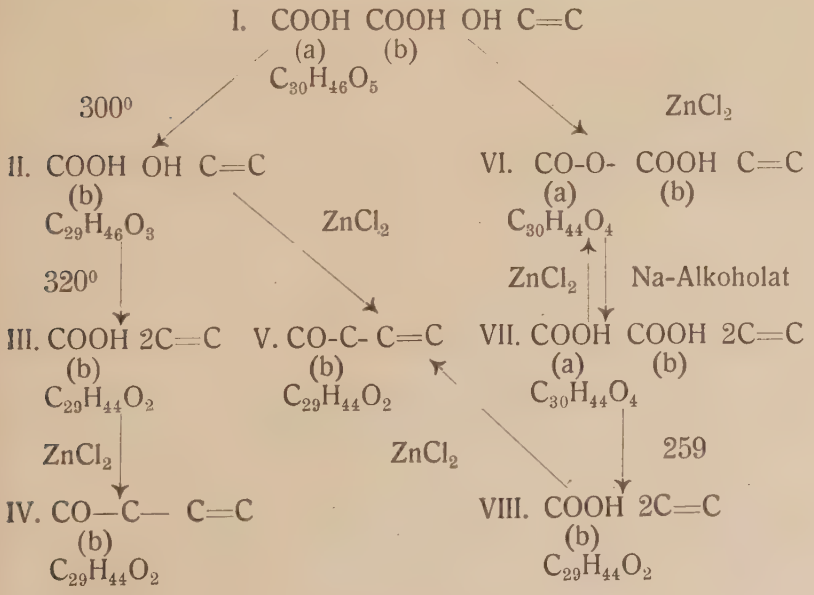
Brenzchinovasäure gibt sehr leicht ein Bromlakton; diese normale Sapogeninreaktion kann also erst nach Eliminierung einer Carboxylgruppe stattfinden. Die Brenzsäure verhält sich aber von Chinovasäure so verschieden, auch in vielen anderen Reaktionen, daß die Vermutung naheliegt, es sei außer der CO_2-Abspaltung noch eine weitere Veränderung im Molekül vorgegangen. (Die Änderung des Drehwertes beträgt fast 180^0, er fällt damit vollkommen aus dem Rahmen der üblichen Werte.) Um diese Nachweisbarkeit einer Doppelbindung nach der Brenzung zu erklären, wurden verschiedene Vorschläge gemacht (63); bereits Dietrich nimmt eine Doppelbindung in Chinovasäure selbst an (64), ohne näher auf die Frage einzugehen. Es scheint jedoch nach (20) das Vorhandensein einer Doppelbindung in Chinovasäure sichergestellt zu sein.

Da zur Besprechung der Doppelbindung verschiedene Umwandlungsprodukte der Chinovasäure herangezogen werden müssen, sollen einige genetische Beziehungen an dieser Stelle erläutert werden, obwohl dies schon mehrmals geschah (23).* Chinovasäure (I) ist eine Dicarbonsäure mit einer alkoholischen Hydroxylgruppe und einer Doppelbindung. Brenzen führt zu der erwähnten Brenzchinovasäure (II), die ein Carboxyl, eine Doppelbindung und ein Hydroxyl enthält. Weiteres Erhitzen gibt Anhydrobrenzchinovasäure (III), die Hy-

* Die Ausführungen über die Doppelbindung sind auf S. 14 fortgesetzt.

droxylgruppe ist nun infolge von Wasserabspaltung durch eine Doppelbindung ersetzt; die Säure enthält also ein Carboxyl und zwei Doppelbindungen. Beide Brenzsäuren (II) (III) geben unter denselben Bedingungen Laktone (IV) (V), das eine Mal unter H_2O-Abspaltung ($ZnCl_2$), im anderen Falle war schon vorher (II—III) thermisch Wasser abgespalten worden. Die Laktone sind jedoch nicht identisch. Die Säuren (II) (III) geben je ein Bromlakton, daraus entstehen durch Aufspaltung mit Pyridin Säuren mit zwei Doppelbindungen; mit Brenzopersäure erhält man aus II und III Oxylaktone, die sich in der Bruttoformel — genau wie die übrigen genannten Derivate — nur um 1 H_2O unterscheiden; man könnte noch weitere Analogien aufzählen. Es tritt bei allen Umsetzungen offenbar derselbe, unveränderte Teil des Moleküls in Reaktion, was später noch von Wichtigkeit sein wird.

Schema der Umwandlungen der Chinovasäure



Wird Chinovasäure selbst laktonisiert ($ZnCl_2$), so entsteht Novasäure (VI), mit einer Lakton- und einer Carboxylgruppe, ferner eine Doppelbindung. Die Aufspaltung des Laktonringes der Novasäure (Na-Alkoholat) geht nicht unter Wasseraufnahme vor sich, sondern man erhält Anhydrochinovasäure (VII), die — im Gegensatz zu Novasäure — in der Hitze CO_2 abgeben kann wie Chinovasäure. Die dabei entstehende Brenzanhydrochinovasäure (VIII) hat dieselben Funktionen im Molekül (1 Carboxyl, 2 Doppelbindungen) wie Anhydrobrenzchinovasäure (III), die Säuren sind jedoch ebensowenig identisch, wie die Laktone (IV) und (V). Diese Isomerie wird nachher noch zu erwähnen sein, ebenso das Lakton (V), das auch aus (VIII) erhalten werden kann. Zunächst kann nun, nach Einführung dieser wichtigen Derivate der Chinovasäure, von denen sich viele Reaktionsreihen ableiten, die Besprechung der Doppelbindung zu Ende geführt werden.

Es gibt einige Reaktionen, die deutlich zeigen, daß sich die Doppelbindung in Chinovasäure und Brenzchinovasäure an verschiedenen Stellen befindet. Sehr auffällig ist die Verschiedenheit bei der Chromsäure-Oxydation: Chinovasäure, Novasäure und Anhydrochinovasäure geben gelbe Diketoverbindungen, die leicht eine Benzilsäureumlagerung eingehen; beide Carboxylgruppen werden mit der Oxydation laktonisiert. Das sei in folgender Übersicht kurz erläutert:

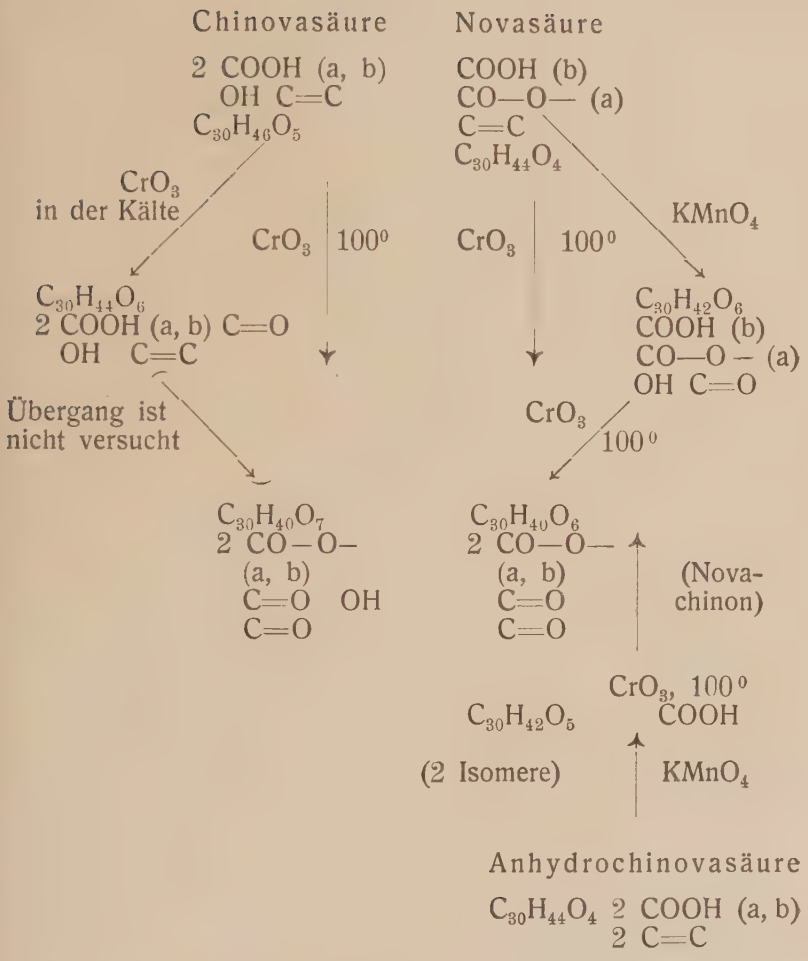
(Formel nächste Seite)

Es sei nochmals hervorgehoben, daß die beiden Diketone eine Benzilsäureumlagerung geben und daß die Bruttoformeln eine Doppelbindung ausschließen.*

Ganz anders verhalten sich Brenzchinovasäure, Dienbrenzchinovasäure und Anhydrobrenzchinovasäure. Man erhält

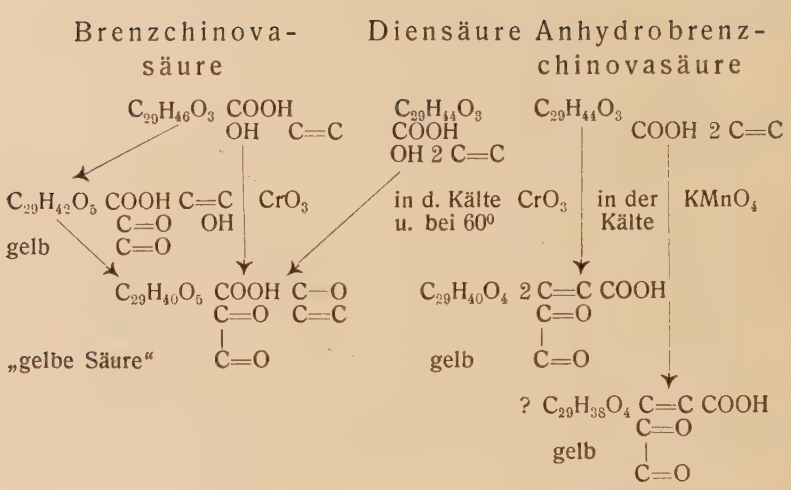
* Die Oxydation der Chinovasäure ist nur durchführbar, wenn die Hydroxylgruppe geschützt ist; auch die Carboxylgruppen müssen methyliert oder acyliert sein. Der Übersichtlichkeit wegen ist dies hier — da unwesentlich — zu den einfachen Formeln korrigiert worden.

1.



Stoffe, die auch ein Diketosystem enthalten, die aber keine Benzilsäureumlagerung geben. Als weiterer Unterschied ist die nach der Brenzung noch übriggebliebene Carboxylgruppe (b) nicht laktonisiert, ferner ist aus den Bruttoformeln zu schließen, daß die Doppelbindung der Brenzsäure noch vorhanden ist:

2.



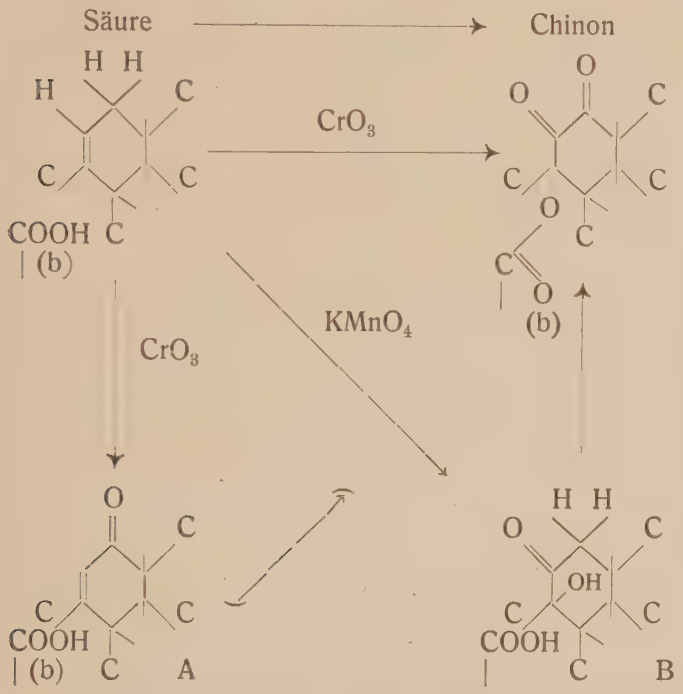
In sämtlichen drei gelben Säuren ist die o-Diketonanordnung durch die UV-Absorption wahrscheinlich gemacht, aus ihr ist auch zu erkennen, daß die Doppelbindung zu den C=O-Gruppen konjugiert ist. Die gelbe Farbe könnte auch durch die Anordnung O=C—C=C—C=O entstehen, da Maleindialdehyd eine gelbe Flüssigkeit ist (24), Cholesten-4-dion-3,6 hellgelb kristallisiert (25). Nach der Absorption ist kein Entscheid zu treffen, da Vergleichsmöglichkeiten vollkommen fehlen.* Das Entstehen der gleichen „gelben Säure" aus Brenz- und Dienbrenzchinovasäure ist aber nur durch ein o-Diketosystem zwangslos zu erklären.

Da man bis jetzt nicht weiß, warum im einen Falle Benzilsäureumlagerung so leicht eintritt und im andern gar nicht, darf dieser Unterschied bei der Erklärung der Reaktionsverläufe nicht herangezogen werden. Das verschiedene Verhalten der Doppelbindung und der Carboxylgruppe allein genügt

---

* Die Hydroxylgruppe ist in den Endprodukten zum Keton geworden, was hier aber nicht von Belang ist, wie die von Dietrich dargestellte Säure $C_{29}H_{42}O_5$ (gelb) beweist (27).

schon als charakteristisches Merkmal der beiden Reaktionsweisen 1 und 2. In 1 verläuft die Oxydation in allen drei Fällen nach den Teilformulierungen:

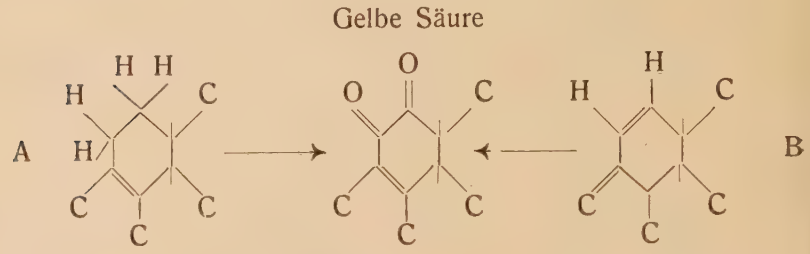


Das Oxydationsprodukt der Chinovasäure unter milden Bedingungen ist A.

Das Zwischenprodukt der Novasäure bei der Oxydation zum Novachinon möchte ich nach B formulieren, da die Verbrennung auch auf die Formel $C_{30}H_{41}O_6$ ebenso stimmt wie auf $C_{30}H_{42}O_6$ (siehe Anm. 522, Seite 208).

Es würde hier verwirren, wenn eine Erklärung gebracht würde, wie aus Anhydrochinovasäure und Novasäure das gleiche Oxydationsprodukt entstehen kann. Deshalb sind auch nur die Teilvorgänge an der Doppelbindung gegeben, sodaß die erste Zeile (Säure—Chinon) für das gesamte Schema 1 (alle drei Fälle) gültig ist.

In 2 wäre A die Formulierung für die Oxydation der Brenzchinovasäure, B die für die Diensäure:



Hrubesch erwies für Brenzchinovasäure ditertiäre Stellung der Doppelbindung.* Die Oxydation der Anhydrobrenzchinovasäure verläuft in einem Falle sicher nach A. Die Permanganatoxydation (Diss. Hrubesch) zu formulieren, wäre bei den geringen Kenntnissen über das Oxydationsprodukt verfrüht.

Diese Teilformulierungen können an vielen Stellen des Picengerüstes eingesetzt werden, natürlich können Reaktion 1 und 2 auch an verschiedenen Ringen stattfinden, durch die Verschiebung der Doppelbindung wird ja eine neue CH_2-Gruppe aktiviert. Bedingung ist dann, daß die beiden verschiedenen $\begin{matrix} C{=}O \\ | \\ C{=}O \end{matrix}$ Gruppen in benachbarten Ringen liegen.

Das Ergebnis dieses Vergleiches ist, daß in sämtlichen näher untersuchten Brenzsäuren die Doppelbindung anders liegt als in Chinovasäure, ihrem Lakton (Novasäure) und Anhydrochinovasäure. Die beiden Reaktionsgruppen lassen sich so am zwanglosesten erklären.

Aus der Besprechung der Laktonisierungs-, Anhydrisierungs- und Brenzreaktionen der Chinovasäure geht hervor, daß die Carboxylgruppe (b) immer erst nach der Brenzung von (a) laktonisierbar ist in der für Sapogenine üblichen

* Die Begründung für die Formulierung der Diensäure folgt später.

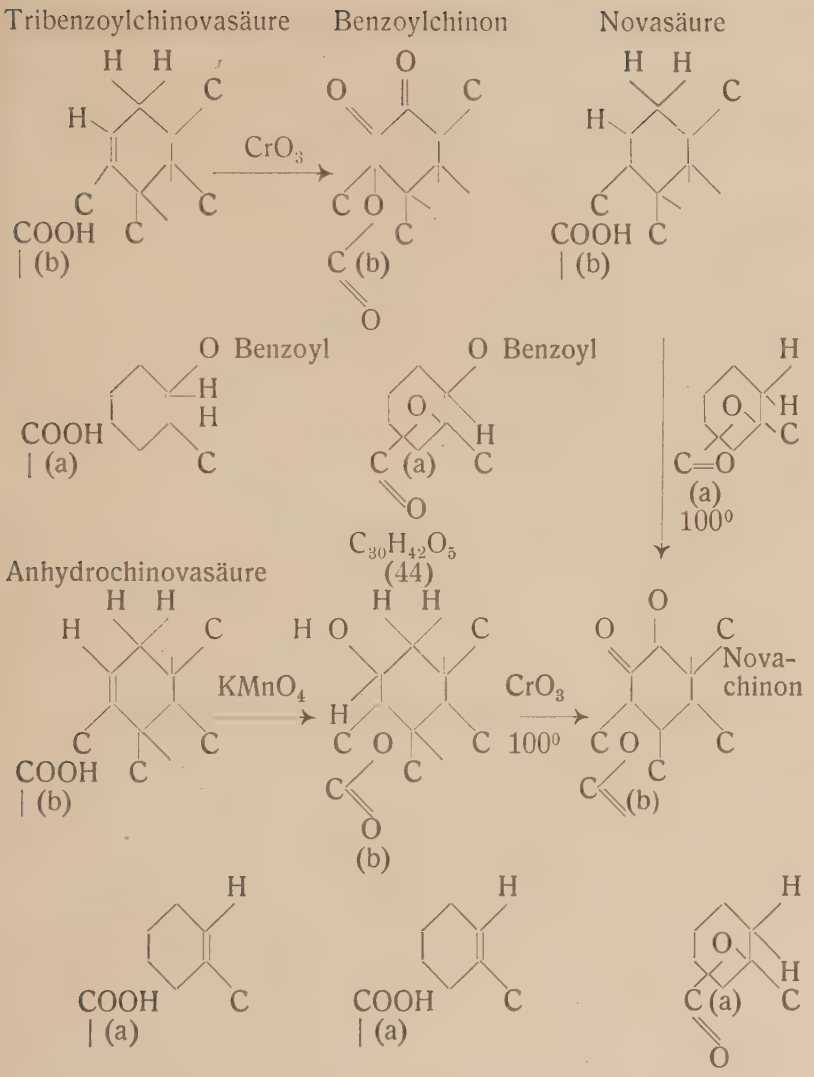
Weise. Die typische Sapogeninreaktion, die Bromaddition zum Bromlakton, hat keinen Zusammenhang mit der Hydroxylgruppe, ebensowenig die vielfach festgestellte Laktonisierung der sauren Sapogenine in konzentrierter alkoholischer Salzsäure oder in Schwefelsäure-Eisessig (26). Dies dürfte auch für Brenzchinovasäure (II—V) und die anderen Brenzsäuren (III—IV, VIII—V) zutreffen und die soeben besprochene Wanderung der Doppelbindung erklärt das verschiedene Verhalten der Carboxylgruppe (b) vor und nach der Brenzung. Die Wasserabspaltung aus Brenzchinovasäure wäre rein die dehydratisierende Wirkung des Zinkchlorids und verliefe demnach von der Laktonisierung (II—V) vollkommen unabhängig. Ebenso hat die Laktonisierung der Brenzanhydrochinovasäure (VIII—V) nichts mit der Doppelbindung zu tun, die durch die Reaktionen I—VI—VII entstand; einige Reaktionen, die zeigen, daß die „Anhydrodoppelbindung" und die Doppelbindung der Brenzsäure getrennt reagieren, sind bereits aus Seite 13 genannt. Bei der Laktonisierung der Anhydrochinovasäure VII—VI bleibt Carboxyl (b) und die Doppelbindung der Chinovasäure, die noch nicht in geeigneter Stellung ist, unberührt: es entsteht wieder Novasäure.

Bei der Einführung in die erste Tabelle wurde festgestellt, daß Brenzanhydrochinovasäure (VIII) und Anhydrobrenzchinovasäure (III) verschieden ist, ebenso Anhydrobrenzchinovalakton (IV) und Substanz V, die als Brenzchinovalakton bezeichnet werden kann, besser aber als Brenzanhydrochinovalakton charakterisiert ist. Es kommt hierdurch zum Ausdruck, daß außer der Laktonisierung zur Bildung von V auch Anhydrisierung eintritt, weiterhin, daß es wahrscheinlich die gleiche Verschiedenheit ist, die beide Isomeriefälle erklärt. Stereoisomerie möchte ich nicht annehmen, da Natriumalkoholat offensichtlich nicht umlagert, denn es ist V auf dem Wege über VI—VII—VIII und ebenso über II zu erhalten; nur auf dem erstgenannten Wege wird Natriumalkoholat an-

gewendet, während die übrigen Reaktionen ganz ähnliche Bedingungen haben (Hitze oder Zinkchlorid). Wahrscheinlicher ist, daß beim Übergange II—III die Wasserabspaltung thermisch anders erfolgt, als durch Zinkchlorid. Ob die H_2O-Abspaltung selbst in zwei Richtungen verläuft, oder ob die erste Phase die gleiche ist, aber bei dem langandauernden Erhitzen zur Anhydrochinovasäure die Isomerisierung erfolgt, kann nicht entschieden werden.

Es ist hervorzuheben, daß von Anhydrochinovasäure und Brenzanhydrochinovasäure so wenig Reaktionen bekannt sind, daß diese Auslegungen der Tabelle unbedingt noch durch nähere Untersuchung von VII und VIII zu prüfen sind. Zum Beispiel müßte danach die Oxydation von VII nach dem ersten Schema (Chinovasäure usw.), die von VIII nach dem zweiten Schema verlaufen.

Bei der Erörterung der Oxydation der Novasäure und der Anhydrochinovasäure war erwähnt worden, daß beide zu dem gleichen Endprodukt oxydiert werden (siehe Schema 1). Novachinon enthält die beiden Ketogruppen, außerdem die Carboxylgruppe (b) so laktonisiert, wie es die Strukturformel zu 1 (Seite 17) vorschlägt. Eine Formulierung des Zwischenproduktes $C_{30}H_{42}O_5$ (evtl. $C_{30}H_{44}O_5$) ist unmöglich, da es keinen Anhaltspunkt gibt, wie Carboxyl- und Laktongruppe zu verteilen sind. Es ist wahrscheinlich, daß die Isomerisierung des Carboxyl (a) mit der Doppelbindung zum Lakton wesentlich leichter — schon in Eisessig bei 100° — vor sich geht, als die Wasserabspaltung beim Übergange Chinovasäure-Novasäure ($ZnCl_2$) zwischen Hydroxyl und Carboxyl. Es ist sogar möglich, daß die zuletztgenannte Reaktion überhaupt die vorherige Wasserabspaltung fordert. Daß sich Carboxyl (a) nicht gegen das Hydroxyl, bzw. dessen C-Atom, laktonisieren muß, beweist die Entstehung eines Dilaktons bei der Oxydation, auch wenn die Hydroxylgruppe durch einen Benzoylrest blockiert ist (siehe Fußnote auf Seite 14). Die Teilformulierungen zu den gesamten Vorgängen des Schemas 1 sind dann:



Sie erklären die Entstehung von Novachinon aus Novasäure und aus Anhydrochinovasäure einigermaßen zwanglos.

Unter den Umwandlungsprodukten der Chinovasäure muß infolge seines Laktoncharakters noch Chinochromin erwähnt

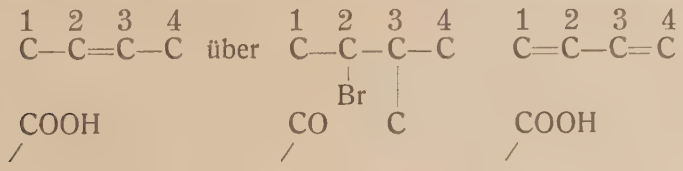
werden. Es entsteht beim Eintragen von Chinovasäure in konz. Schwefelsäure neben Novasäure unter CO-Entwicklung (30). (Es sei hier erwähnt, daß Oleanolsäure mit konz. Schwefelsäure 75 % Co entwickelt [41], es wurde aber kein Reaktionsprodukt isoliert.) Chinochromin ist ein Lakton von außerordentlicher Beständigkeit, erst Alkalischmelze bei 250° sprengt die Laktonbindung auf. Bei 180° ist noch keine merkliche Einwirkung (28, 29), Novasäure wird dagegen bei 140° gespalten. Die Formel $C_{29}H_{42}O_2$ erweist den Zusammenhang mit der CO-Abspaltung, demnach muß die Substanz zwei Doppelbindungen enthalten: eine ursprüngliche, eine durch Wasserabspaltung und eine durch Abspaltung von $CO + H_2O$ entstanden; von diesen drei Doppelbindungen wird eine durch Laktonisierung wieder aufgehoben. Mit Benzopersäure sind auch wirklich zwei Doppelbindungen nachzuweisen (Hrubesch [31], bestätigt im praktischen Teil dieser Arbeit; in keinem Fall gelang Isolierung einer Dioxidoverbindung). Durch Hydrierung kann 1 Mol Wasserstoff angelagert werden (30). Die UV-Absorption zeigt, daß die beiden Doppelbindungen konjugiert sind (siehe am Ende des prakt. Teils). Für die Beurteilung der Konstitution sind noch folgende Tatsachen wichtig: Brenzchinovasäure, Novasäure und Anhydrochinovasäure entwickeln in Schwefelsäure kein Kohlenoxyd (33, 34, 32). Aus den ersten beiden Feststellungen ergibt sich, daß das tertiäre Carboxyl (a) im Chinochromin abgespalten ist. Schon früher (35) wurden CO-Abspaltung zum Chinochromin und Laktonisierung zur Novasäure als konkurrierende Reaktionen nebeneinander gestellt. Das dürfte auch bei dem Versuch mit Anhydrochinovasäure der Fall sein, jedoch erleichtert die Doppelbindung, die aus der Hydroxylgruppe entstanden ist, die Laktonisierung so sehr, daß diese vollkommen überwiegt (vgl. S. 19). Man kann sich nun die Laktongruppe aus der Carboxylgruppe (b) und der ursprünglichen Doppelbindung entstanden denken, wobei natürlich eine Verschiebung der Doppelbindung möglich ist. Die beiden nachgewiesenen Doppelbindungen wären dann aus Carboxyl

(a) und der Hydroxylgruppe entstanden. Daß sie konjugiert sind, darf nicht zu Rückschlüssen auf die Stellung der ursprünglichen Funktionen zu einander verleiten. Das wird vielleicht mit näherer Kenntnis des Isochinochromins (77) möglich sein. Diese Substanz ist noch nicht genauer untersucht, sodaß ich nicht näher auf sie eingehe.

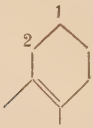
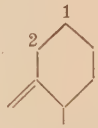
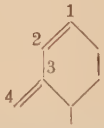
Es erscheint mir jedenfalls auch bei der Erklärung des Chinochromins naheliegend, die Reaktionen des Carboxyl (a) und der Hydroxylgruppe einerseits, und die des Carboxyls (b) und der ursprünglichen Doppelbindung andererseits vollkommen zu trennen. Tut man das nicht, so taucht immer wieder die Frage auf, warum sich die beiden Reaktionszentren trotz der vielen Anhydrisierungen und Isomerisierungen noch nicht in direkte, klare Beziehung bringen ließen.

Über Dienbrenzchinovasäure

Die bisher geschilderten Abbaureaktionen gehen von Derivaten aus, die der Chinovasäure relativ nahe liegen. Dienbrenzchinovasäure ist noch in Ausbeuten zugänglich, die eine genauere Untersuchung möglich machen; ihre Darstellung konnte verbessert und vereinfacht werden. Wegen des mit Brenzchinovasäure gemeinsamen Oxydationsproduktes, der „gelben Säure“ Hoshinos, war eine nähere Kenntnis über die Doppelbindungen von Wichtigkeit, ferner waren schon mehrere Bromierungsversuche beschrieben, jedoch ohne eindeutiges Ergebnis. Für die Beurteilung der Doppelbindungen ist wichtig, daß nur 1 Mol Benzopersäure verbraucht wird. Es ist der Schluß naheliegend, daß aus Brenzchinovasäure



ein konjugiertes System entsteht. Tatsächlich entspricht die UV-Absorption zwei konjugierten Doppelbindungen, die wahrscheinlich in verschiedenen Ringen stehen; Maleinsäureanhydrid wird dementsprechend nicht addiert. Man könnte die Reaktionsträgheit der einen Doppelbindung erklären, indem man dieselbe Stellung wie in Chinovasäure annimmt. Das ist aber aus verschiedenen Gründen nicht möglich, wie sich z. B. aus der Oxydation ergibt: die gelbe Säure kann unter Erhaltung der Doppelbindung nur entstehen, wenn in Dien- und in Brenzchinovasäure eine Doppelbindung an besonders geschützter Stelle liegt. In Chinovasäure wird aber die Doppelbindung bei der Oxydation angegriffen. — Eine andere Erklärung wäre, daß eine der Doppelbindungen in den hemmenden Bereich der Carboxylgruppe gekommen ist. Auf Seite 18 ist die zwanglosere Formulierung gegeben, die das Entstehen des gleichen o-Diketons erlaubt. Danach ist für Brenzchinovasäure möglich (in beiden Fällen ist die Doppelbindung ditertiär).

I  und II  III 

Die Diensäure muß eine Doppelbindung zwischen 1 und 2 haben; es bleibt nach dem oben Erwähnten (Spektrum, Maleinsäureanhydrid) nur die Möglichkeit III.

Da hier nur 1 Mol Benzopersäure reagiert, müßte Formel I für Brenzchinovasäure zutreffen, da bei ihr die Anlagerung von Sauerstoff an die einzige Doppelbindung sehr glatt vor sich geht. Die Trägheit der Doppelbindung 3,4 kann durch die besondere Stellung im Molekül und auch durch Carboxyl b bedingt sein. An welcher Stelle die Doppelbindung der gelben Säure liegt, kann nicht entschieden werden. Benzopersäure wird von ihr nur sehr langsam verbraucht (siehe am Ende des praktischen Teils).

An Bromierungsprodukten aus der Diensäure sind beschrieben (36):

Smp. 234°	Säure, bromfrei	244°	Lakton, leicht zu spalten, bromfrei
226°	Neutral, bromhaltig	262°	? bromhaltig
		265°	? bromfrei

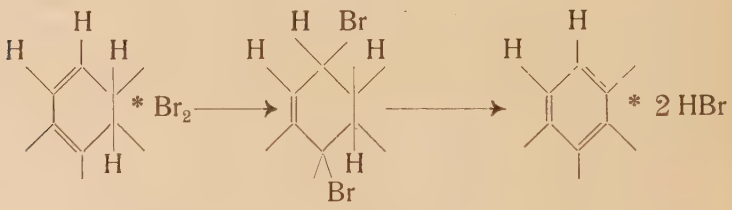
Die Verbrennungen bestätigen jedoch die vermuteten Formeln mit 29, 28 oder 27 Kohlenstoffatomen nicht annähernd.

Es stellte sich heraus, daß der Bromverbrauch bei geringer Konzentration in Äther so rasch ist, daß man die Säure ähnlich J_2 Thiosulfat mit Brom titrieren kann. Es wird genau 1 Mol Brom verbraucht und man erhält in befriedigender Ausbeute Kristalle einer Säure vom Smp. 244–245°, die kein Halogen enthält. Es ist leicht möglich, daß mit den früheren Angaben einmal, vielleicht mehrmals, diese Säure gemeint ist. (Gelegentlich erhält man als Nebenprodukt in sehr geringer Menge Kristalle vom Smp. 322°, die mit Diazomethan nicht reagieren. Näheres siehe im prakt. Teil.) Die UV-Absorption der Säure mit dem Smp. 244° zeigt einen aromatischen Ring an. Es wurde nun eingehend geprüft, welche Bruttoformel dieser „Trienbrenzchinovasäure" zukommt und mit einer besonderen Vorsichtsmaßnahme bei der Verbrennung wurde sie zu $C_{29}H_{42}O_3$ bestimmt. Die Formel $C_{28}H_{38}O_3$ konnte durch die Verbrennung ausgeschlossen werden, außerdem wird keine Gasentwicklung bei der Titration beobachtet. Die Aromatisierung tritt also ohne Verlust an Kohlenstoffatomen ein.

Es ist dies wichtig, da nach der Formel, die im Sinne der Isoprenhypothese aufgestellt wurde (siehe S. 8), die Aromatisierung eines der fünf Ringe auch nach Verlust eines beliebigen quaternären C-Atoms (als Carboxyl a) nicht möglich ist. Es wäre die Vermutung naheliegend, daß die Neigung zur Bildung der Ringkonjugation das Absprengen eines dabei hinderlichen Restes verursachen könnte, ähnlich dem Übergange vom „Pinakon" zum Neoergosterin, wo beim Kochen mit Acetanhydrid die Aromatisierung unter Abspaltung von Methan eintritt (68). (Die Bromierung wird im Gegensatz dazu bei 0° vorgenommen, mit sofortiger Aufarbeitung.)

Ferner sind Beispiele bekannt, wo die Ringanordnung dreier Doppelbindungen durch Wanderung von Kohlenstoffatomen im Molekül ermöglicht wird (37, 38). Derartiges ist vorläufig nicht vollkommen auszuschließen, jedoch erscheint es schon in Anbetracht der hohen Ausbeute recht unwahrscheinlich.

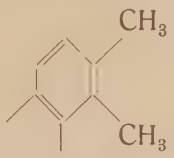
Es ist sehr naheliegend, die Bildung der dritten Doppelbindung durch Brom auf folgendem Wege zu erklären: zunächst findet 1,4-Addition statt an das konjugierte System, daraus werden durch Bromwasserstoffabspaltung zwei neue Doppelbindungen gebildet:



Die Prüfung, ob die Doppelbindungen wirklich in einem Ring konjugiert stehen, ergab, daß dies wahrscheinlich nicht der Fall ist (s. prakt. Teil und Besprechung der UV-Absorption). Bei der Anordnung in zwei Ringen ist die Formulierung von Zwischenprodukten als 1,2- oder 1,4-Addition zwecklos, da in jedem Fall ein Verschieben von Doppelbindungen angenommen werden muß, für dessen Verlauf es keinerlei Anhaltspunkte gibt.

Bei der Besprechung der Selendehydrierung war darauf hingewiesen worden, daß aus Chinovasäure — im Gegensatz zu anderen Sapogeninen — keine Naphtalinderivate entstehen. Dies ist mit dem Befunde, daß ein Ring keine quaternären Methylgruppen trägt, in bester Übereinstimmung. Ist dieser Ring einer der mittleren Ringe B, C oder D, so liegt natürlich wesentlich weniger Anlaß zum Zerfall in kleinere Bruchstücke vor, als wenn gerade an den Stellen sich Methylgruppen befinden, die der 9- und 10-Stellung des Dekalins

entsprechen. Daß wirklich einer der mittleren Ringe aromatisch ist, wird durch die Oxydation mit Salpetersäure bewiesen: man erhält Mellophansäure (Benzol-1, 2, 3, 4-tetracarbonsäure) in der bei dieser Reaktion üblichen Ausbeute. Dieser oxydative Abbau der hydroaromatischen Ringe bis zu einem Benzolring, der als Benzol-polycarbonsäure nicht angegriffen wird, ist in letzter Zeit mehrmals zu Konstitutionsaufklärungen und Beweisen herangezogen worden (40). Aus sämtlichen Beispielen geht hervor, daß Methylgruppen unter den angewandten Bedingungen nicht angegriffen werden, daß also die Mellophansäure nicht aus



entstanden sein kann. Dementsprechend muß einer der mittleren Ringe als Benzolring vorliegen. Aus der Anzahl der Carboxylgruppen kann mit Sicherheit gefolgert werden, daß das ursprüngliche Carboxyl der Brenzsäure nicht an diesem Ringe steht. Es müßte sonst eine Tri- oder Pentacarbonsäure entstehen.

Die Oxydation zu einer Benzolpolycarbonsäure wäre allein nicht für einen ursprünglich vorhandenen Benzolring beweisend (37, 39), erst mit Kenntnis des Spektrums ist dieser Schluß mit Sicherheit erlaubt.

Trotzdem nun die Möglichkeiten für die Verkettung von Isoprenresten in beliebiger Weise erheblich eingeschränkt sind, bleibt noch eine große Anzahl Formulierungen, die sich aber in keinem Falle ohne besondere Annahmen in verschiedenen Punkten verteidigen lassen. Unter diesen Umständen halte ich die Isoprenhypothese in ihrer Anwendung auf Chinovasäure für nicht so unbedingt förderlich, wie es bei den anderen Sapogeninen angenommen wird. Hinzu kommt, daß man keine Naphtalinbruchstücke kennt, die eine — wenn auch recht geringe — Kontrolle sein könnten.

Die Oxydation der Trienbrenzchinovasäure führt in erster Stufe bei Anwendung von CrO_3 glatt zur Trienbrenzketosäure. Die Oxydation läßt sich trotz vieler Versuche nicht in definierter Weise weiterführen; wie zu erwarten, entsteht keine gelbe Diketoverbindung entsprechend der gelben Säure. Es war eine bikarbonatlösliche Säure in sehr geringer Ausbeute zu isolieren, die nach der Verbrennung die Formel $C_{23}H_{30}O_6$ haben kann, was jedoch mit sehr großer Vorsicht aufzunehmen ist. Das UV-Spektrum dieses Oxydationsproduktes hat große Ähnlichkeit mit dem von phtalsäureartigen Verbindungen (s. am Ende des prakt. Teiles). Sicherlich würde die Oxydation das Molekül nicht über die Stufe einer Benzol-o-dicarbonsäure hinaus angreifen. Nach der für Phtalsäure und Derivate üblichen „Fluoresceinprobe" war aber derartiges nicht nachzuweisen (70). Die Hoffnung, einen Abbau von der Hydroxylgruppe ausgehend kontinuierlich durchzuführen, ohne störende Wirkung von Doppelbindungen, hat sich also nicht erfüllt.

Abbauversuche an den Carboxylgruppen der Chinovasäure

Die bisherigen Reaktionen der Carboxylgruppen der Chinovasäure und ihrer Derivate beschränken sich auf die Brenzung, Laktonisierung durch Isomerisieren, Bromieren oder Oxydieren, in einem Falle auch Abspaltung als $CO + H_2O$. Dabei handelt es sich meist um Reaktionen, die nebeneinander im Molekül verlaufen, wodurch die Deutung beider Vorgänge erschwert wird. (Die Bildung von Chinochromin sei dafür als Beispiel genannt.) Auch die von Hrubesch durchgeführte oxydative Entfernung des Carboxyls der Brenzchinovasäure verliert durch Oxydation an einer zweiten Stelle des Moleküls an Deutlichkeit (46). Versuche, eine Carboxylgruppe anders als durch Brenzen direkt zu entfernen, verlie-

fen erfolglos: Novasäure wurde nach Schmidt (45) mit N_3H und Schwefelsäure umgesetzt. Es wird aber erst oberhalb 55^0 CO_2 entwickelt, wobei die Substanz von der konz. Schwefelsäure so angegriffen wird, daß keine Kristallisation des erwarteten Amins zu erhalten ist. Verschiedene Reaktionsmöglichkeiten sind von den Säurechloriden zu erwarten: Gewinnung des Amides, Reduktion zum Aldehyd und Brenzung seien genannt als neue Angriffspunkte für den Abbau und aufschlußreiche Verwandlung der Carboxylgruppen.

Nach einigen Versuchen wurde in Tribenzoylchinovasäure ein geeignetes Ausgangsmaterial gefunden, das mit Thionylchlorid leicht Benzoylchinovadichlorid kristallisiert liefert. Der Schutz der Hydroxylgruppe durch den Benzoylrest erwies sich als notwendig, was in Übereinstimmung ist mit Vermutungen, die Hartmann aufstellte (44).

> Die Umsetzung des Säurechlorids mit Natriumazid gab zwar Stickstoff, es war aber auch hier keine Kristallisation zu erzielen.

Die Umwandlung einer oder beider Carboxylgruppen über den Aldehyd in eine Methylgruppe hätte eine Untersuchung der Doppelbindung und der Hydroxylgruppe ohne Störung durch Laktonisierungen erlaubt; weiter war vielleicht auf diesem Wege ein Zusammenhang mit anderen, sauerstoffärmeren Sapogeninen zu finden. Die Versuche, das Säurechlorid nach Rosenmund zu reduzieren (47), zeigten, daß beide Carboxylchloridgruppen außerordentlich schwer reagieren, trotz der schärfsten Bedingungen. Schließlich wurde unter Weglassen des bei dieser Reaktion üblichen Katalysatorgiftes eine Substanz erhalten, die eine Aldehyd- und eine Säurechloridgruppe trägt. Die Reaktionsfähigkeit der beiden Carboxylgruppen ist demnach deutlich gestuft. Wegen der schlechten Ausbeute mußte diese Versuchsrichtung aufgegeben werden [siehe dazu (71)].

Wird Benzoylchinovasäuredichlorid über den Schmelzpunkt erhitzt, so geht eine heftige Brenzreaktion vor sich, bei

der Kohlenoxyd und HCl entwickelt wird. Durch fraktionierte Kristallisation aus verschiedenen Lösungsmitteln erhält man zwei isomere Verbindungen der Formel $C_{35}H_{16}O_2$. Beide sind neutral und enthalten noch den Benzoylrest, wie durch Kochen mit alkoholischem Kali und nachfolgende Isolierung der Benzoesäure bewiesen ist. Die einzige Erklärung für diese Reaktion ist die Absprengung beider Carboxychloridgruppen als CO + HCl, bei der quantitativen Bestimmung des Kohlenoxyds werden dementsprechend 1,6 Mol (Theorie 2 Mol) CO gefunden; außerdem entsteht eine verschwindend geringe Menge CO_2.

Die einzige bisher bekannte Kohlenoxydabspaltung aus Chinovasäure geht bei der Bildung des Chinochromins vor sich: beim Eintragen der Säure in konz. Schwefelsäure werden 0,5 Mol CO aus 1 Mol Chinovasäure entwickelt, der andere Teil der Säure wird zu Novasäure laktonisiert.

Hartmann beschreibt die Kohlenoxydabspaltung aus einem Derivate der Brenzchinovasäure (48) mit Hilfe von Schwefelsäure, jedoch ohne genaue Kenntnis über die Ausgangssubstanz und ohne Isolierung eines Reaktionsproduktes.

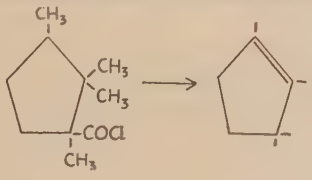
Die Brenzung von Säurechloriden ist von Bistrzycki untersucht worden (49). Er findet, daß Fettsäuren mit primär stehendem Carboxyl als Chloride bei 270° nur spurenweise Kohlenoxyd, HCl dagegen quantitativ abgeben. Triphenylacetylchlorid, Diphenyl-p-tolylacetylchlorid und ähnliche spalten schon unter 180° Kohlenoxyd ab, die HCl-Entwicklung ist bei den einzelnen verschieden, in jedem Falle über 50 %. Diphenylchloracetylchlorid spaltet von 200° an Kohlenoxyd ab, bei 280° fast quantitativ; bis zu dieser Temperatur ist aber nur $^1/_2$ Mol HCl entwickelt. Diphenylacetylchlorid gibt zwischen 210° und 255° $^1/_2$ Mol CO ab, dagegen quantitativ HCl. Aus diesen Beispielen geht hervor, daß bereits bei einfachen aromatisch substituierten Essigsäurechloriden der Verlauf der Brenzung so verschieden sein kann, daß ein Vergleichen mit der Brenzung eines hydroaromatischen Säurechlorides kaum

möglich ist. Eine exakte Unterscheidung zwischen sekundär und tertiär stehendem Carboxyl ist demnach ausgeschlossen.

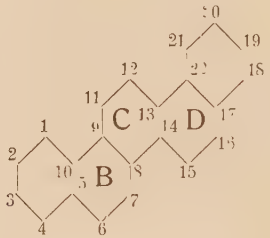
In einer ähnlichen Versuchsreihe zeigte Bistrzycki (50), daß Isobutterssäure, Camphersäure, Hexahydrobenzoesäure und Diäthylessigsäure bei der Reaktion mit konz. Schwefelsäure bis zu 0,75 Mol CO abspalten. Auch diese Reaktion zeigt keine scharfen Unterschiede zwischen sekundärer und tertiärer Stellung des Carboxyls.

Speziell im Hinblick auf die Unterscheidungsmöglichkeiten der Stellung von Carboxylgruppen führten Whitmore und Crooks Versuche aus (65): sie ließen Phosphorpentoxyd auf auf die betreffenden Säuren wirken und fanden in der Zusammensetzung des entwickelten Gases eine zuverlässige Abhängigkeit von der Art der Säure. Aus tertiären Carboxylgruppen werden zwischen 55 und 90 % CO entwickelt, aus sekundären 15–30 % CO, beide Male nur sehr geringe Mengen CO_2 (zwischen 0 und 1 %). Diese Phosphorpentoxydreaktion zerstört das Molekül vollkommen, und schon deshalb ist ein Vergleichen mit der Brenzung des Chinovadichlorides nicht ohne weiteres möglich. Es wird aber doch sehr nahegelegt, beide Carboxylgruppen tertiär gebunden anzunehmen. Da die Stellung der nicht brenzbaren Carboxylgruppe (b) nach der vielfach mit Erfolg angewendeten Methode von Wieland, Schlichting und Jacobi geprüft wird und diese Arbeiten noch zu keinem endgültigen Abschluß gekommen sind, wird hier nicht näher darauf eingegangen. Es wird aber jedenfalls notwendig sein, die bisher wenig studierte Brenzung an Vergleichssubstanzen vorzunehmen, um entweder keinen Widerspruch (sekundär) oder eine Bestätigung (tertiäre Stellung) zu finden.*

* Die einzige Terpenverbindung, die bisher als Säurechlorid decarboxyliert wurde, ist wohl Campholsäurechlorid, das mit P_2O_5 unter HCl- und CO-Abspaltung und gleichzeitiger Umlagerung in Campholen übergeht (51, 66).



Durch diese Eliminierung der Carboxylgruppen entstehen zwei neue Doppelbindungen, die beiden isomeren Verbindungen sind Alkohole, die als Chinovatrienalkohol und Isochinovatrienalkohol zu bezeichnen sind. Die drei Doppelbindungen reagieren nur schwach mit Tetranitromethan, Brom wird nicht verbraucht, die UV-Absorptionen sind ganz ähnlich der von Trienbrenzchinovasäure. Beide Trienalkohole enthalten also einen aromatischen Ring (siehe die Diskussion der Absorptionskurven). Wenn auch anzunehmen ist, daß die Doppelbindungen sich bei der Anordnung zum konjugierten Ring verschieben, so kann doch eine gewisse Höchstentfernung der Carboxyle und der ursprünglichen Doppelbindung erschlossen werden. Sicher ist der gleiche Ring wie in der Triensäure zum Benzolring geworden. Es handelt sich also um B, C oder D.



Die Isomerie ist leicht als cis-trans-Isomerie zu erklären, z. B. bei folgendem Reaktionsgange:

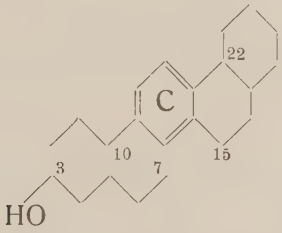
A und B können dann nach Art des cis- wie des trans-Decalins verknüpft sein.

Für Carboxyl (b) sind nun folgende Bedingungen aufzustellen: es darf nicht direkt am aromatischen Ring stehen, da Trienbrenzchinovasäure Mellophansäure liefert; anderer-

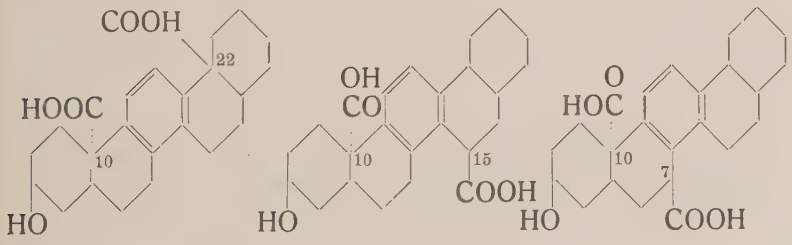
seits ist es unwahrscheinlich, daß (b) in weiterer Entfernung als in o-Stellung zu diesem Ringe ist, die Doppelbindung müßte sich sonst bei der Brenzung des Dichlorides zu weit verschieben.

Für Carboxyl (a) gilt ähnliches: die Entfernung darf nicht weiter als eine o-Stellung sein, Stellung an dem betreffenden Ringe selbst ist nicht ausgeschlossen. Sämtliche sekundären Stellungen scheiden aus.

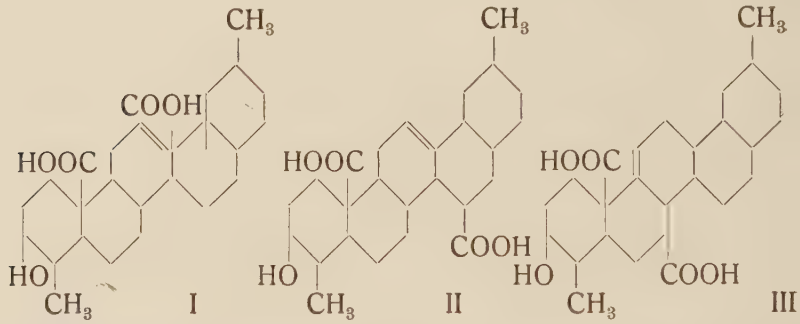
Bei den nachfolgenden Ableitungen ist vorausgesetzt, daß die Hydroxylgruppe an C_3 steht, was aber keineswegs bewiesen ist. Wird C aromatisch, so sind für (b) die Stellen 10, 15, 7, 22 möglich. Carboxyl (a) ist für (b) an 10 nicht in geeigneter Weise unterzubringen, entweder es ist seine Laktonisierung zum Hydroxyl oder die Aromatisierung zu C unmöglich. b (10) scheidet also aus.



Ist (b) an 22, so kann (a) nur an 10 stehen, bereits 5-Stellung läßt die Aromatisierung unmöglich erscheinen. Das gleiche gilt für die Möglichkeiten (b) 7 und (b) 15. Es bleiben also drei Fälle übrig:



Kombiniert mit der Oxydation der Chinovasäure und Brenzchinovasäure gehen daraus für die charakteristischen Gruppen der Chinovasäure die Formulierungen hervor:



Zu I. Die Aromatisierung durch Brenzen setzt drei Verschiebungen von Doppelbindungen voraus. Die Bildung eines β-Laktons zwischen Carboxyl (b) und C_{13}, wie es bei der Formulierung der Oxydation der Tribenzoylchinovasäure verlangt wird, ist unwahrscheinlich.

Zu III. Die Aromatissierung von C ist noch unwahrscheinlicher als bei I.

Zu II. II erfüllt sämtliche Forderungen am besten, die aus Aromatisierung durch Brenzen oder durch Bromierung, aus den Oxydationen, aus den Verschiebungen der Doppelbindungen in Brenz- und Diensäure u. a. abgeleitet werden können.

Falls C aromatisch wird, ist II die einzig mögliche Formulierung für die Stellung der Carboxyle und der Doppelbindung.

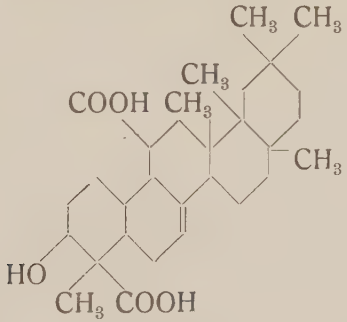
Nach denselben Gedankengängen kann man nun die Möglichkeiten durchprüfen, falls Ring B aromatisch wird. Sie sind wesentlich zahlreicher, können aber doch bis auf 4 eingeschränkt werden:

1.	Carboxyl	(b)	an	11,	(a)	an	10,	Doppelbindung	zw.	8 u. 9
2.	„	(b)	„	11,	(a)	„	5,	„	„	8 u. 9
3.	„	(b)	„	11,	(a)	„	4,	„	„	8 u. 9
4.	„	(b)	„	14,	(a)	„	5,	„	„	9 u. 11

Ring D kann durch Brenzung des Dichlorids nicht aromatisch werden, wenn die Hydroxylgruppe an C_3 steht. Zwischen den aufgezählten fünf Möglichkeiten kann nicht entschieden werden, sie sind nach den bisherigen Gesichtspunkten gleichberechtigt.

In jedem Fall sind die restlichen Methylgruppen nur nach der Richtlinie einzusetzen, daß ihr Verlust bei der Selendehydrierung verständlich wird, die Stellungen sind also vollkommen unbewiesen. Sollte gefunden werden, daß zwei verschiedene Ringe aromatisiert sind, so ist eine anguläre Äthyl- oder Isopropylgruppe anzunehmen.

Folgende ist eine der denkbaren Formulierungen, die kurz erläutert werden soll:



Carboxyl (b) steht sekundär, wie es nach den Arbeiten von Hrubesch wahrscheinlich ist. Die Anordnung bei der Hydroxylgruppe entspricht dem Abbau des Bromlaktons. Die Möglichkeit zur Laktonisierung ist nach der Verschiebung der Doppelbindung günstiger. Ring B enthält nur tertiäre C-Atome. Carboxyl (a) kann sich bei der Oxydation nach C_{10} laktonisieren, in Novasäure nach C_3 oder C_2. Anhydrochinovasäure trägt eine Doppelbindung zwischen C_2 und C_3, An-

hydrobrenzchinovasäure zwischen C_3 und C_4. Das verschiedene Verhalten der Diketone muß auf die Doppelbindung zurückgeführt werden. Bei der Selendehydrierung ist der Verlust von 6 C-Atomen verständlich, andrerseits auch das Fehlen von Naphtalinderivaten.

Die Stellung der Hydroxylgruppe an C_3, worauf die Folgerungen aufgebaut wurden, ist nur in Analogie angenommen; auch dann sind noch für die typischen Funktionen andere Formeln gleichberechtigt; die Verteilung von 4 Methylgruppen ist weitgehend willkürlich. Die Formel ist also nur eine Erklärungsmöglichkeit, die zu einigen Versuchen Anstoß geben kann und dadurch vielleicht förderlich ist.

Zusammenfassung

Bei der Besprechung des bisherigen Materials und einiger Versuche dieser Arbeit kann bewiesen werden, daß die Doppelbindung in der Brenzchinovasäure an anderer Stelle ist, als in Chinovasäure. Die Umwandlungsprodukte der Chinovasäure können danach in zwei Gruppen eingeteilt werden, je nach der Stellung der Doppelbindung. Für jede Gruppe ist eine Oxydationsreaktion charakteristisch.

Aus Brenzchinovasäure kann unter Erhaltung des Kohlenstoffgerüstes eine Triensäure dargestellt werden, deren Doppelbindungen in einem Ring konjugiert sind. Dieser Ring kann keine angulären Methylgruppen tragen, nur Carboxyl (a) kann angulär an ihm stehen.

Als erstes niederes Abbauprodukt der Chinovasäure wird aus der Triensäure Mellophansäure erhalten. Daraus ergeben sich bestimmte Folgerungen für den aromatischen Ring und Carboxyl (b).

Das Dichlorid der Chinovasäure wird dargestellt; unter Bildung von Doppelbindungen lassen sich die Carboxychloridgruppen brenzen, es entstehen zwei isomere Trienalkohole,

die beide einen Benzolring enthalten. Daraus sind direkte Schlüsse zu ziehen über die Stellung der Carboxylgruppen und Doppelbindung zueinander, was bisher nicht möglich war.

Zum Schluß werden die Formulierungen diskutiert, die für die charakteristischen Funktionen des Chinovasäuremoleküls nach diesen Einschränkungen noch möglich sind. Falls die Hydroxylgruppe an C_3 steht, sind nur noch wenige Möglichkeiten übrig. Eine von diesen wird eingehender besprochen und gezeigt, wie sie die Forderungen der bisherigen Arbeiten erfüllen kann.

Im praktischen Teil ist die Reaktion von Chinovasäure mit Chlor beschrieben; da aus ihr vorerst keine Folgerungen gezogen werden können, ist sie nicht im ersten Teil dieser Arbeit besprochen und wird daher im praktischen Teil etwas eingehender abgehandelt.

Experimenteller Teil

Gewinnung von Chinovasäure aus Chinarindenrückständen

(Änderungen gegenüber früherer Arbeitsweise.)

Etwa 240 kg Rückstände aus der Chinarindenaufarbeitung der Firma Hoffmann-la Roche standen als Ausgangsmaterial zur Verfügung. Sie bildeten eine alkalisch reagierende, marmeladenartige Paste von dunkelbrauner Farbe. Es wurde auf Horden in 2—3 cm dicker Schicht bei 60° im Luftstrom getrocknet, wodurch sich das Gewicht auf etwa 15 % verringert und größere Mengen rascher verarbeitet werden können. Die Isolierung des Chinovins ist unnötig, die Spaltung wird direkt mit diesem getrockneten Rohmaterial vorgenommen. Beispiel eines Ansatzes: 5 kg Trockenmaterial, das in der Kugelmühle gemahlen ist, werden in 10 Liter HCl conc. und 30 Liter Alkohol 8 Stunden gekocht. (Es wurde ein etwa 70 Liter fassender Porzellankessel verwendet, der mit Wasserdampf geheizt war. Zwei große Dimroth-Kühler genügten als Rückflußkühler.) Der schwarze Bodensatz wird abgenutscht, mit 8 Liter mäßig konz. Ammoniak extrahiert (kräftiger Rührer), filtriert und aus dem Filtrat mit 50 %iger Essigsäure die Chinovasäure gefällt. Man erhält in der ersten Extraktion beinahe 20 % des Trockenmaterials als fast weißes Pulver. Der schwarze Rückstand wird noch zweimal mit 5 Liter Ammoniak extrahiert.

Bei jedem Ansatz muß frischer Alkohol und Salzsäure genommen werden, das Produkt wird dadurch sehr viel reiner erhalten, als wenn man mit den Filtraten früherer Ansätze arbeitet. Die Ausbeute sinkt dadurch nicht, sondern wird durch die geringeren Verluste bei der Reinigung verbessert.

Gereinigt wurde durch Ausfällen aus der ammoniakalischen Lösung mit Essigsäure. Jede Umfällung ist mit etwa 5 % Verlust verbunden.

Die Gewinnung von Chinovasäure aus Rindenrückständen der Chininaufbereitung der Firma C. H. Boehringer u. Sohn (Ingelheim) war praktisch undurchführbar, da in diesem Material fast keine Säure enthalten ist. Die ursprünglich vorhandene Säure fällt im Laufe der Rindenaufarbeitung an mehreren Stellen jedesmal in recht geringen Mengen an. Versuche ergaben, daß ein Teil der Chinovasäure am leichtesten aus dem sogen. Vordämpfwasser zu erhalten ist. Das Vordämpfwasser ist eine schokoladenbraune, alkalische dünnflüssige Suspension von Rindenteilchen. Man säuert mit konz. HCl an und läßt 3—5 Tage in hohen Standgefäßen absitzen. Nun kann man die überstehende Lösung abhebern und den dünnen Schlamm filtrieren, evtl. über gut gedichteten Filtertüchern absaugen. Aus 70 Liter Vordämpfwasser erhält man 120 g Trockenmaterial, daraus in der beschriebenen Weise 8 g Chinovasäure. Das Vordämpfwasser fällt in einer Menge an, die die Gewinnung von Chinovasäure aus diesem Ausgangsmaterial möglich erscheinen läßt.

Die Aufarbeitung wurde gemeinsam mit Herrn Rauch durchgeführt, dem ich für die schöne Zusammenarbeit großen Dank schulde.

Der Firma C. H. Boehringer S. möchte ich auch an dieser Stelle für das Entgegenkommen und die Unterstützung, die sie mir bei dieser Aufarbeitung zuteil werden ließ, meinen besten Dank sagen.

Vereinfachte Darstellung der Dienbrenzchinovasäure

Die Dauer der Brenzung der Chinovasäure wird möglichst gekürzt (10 g in 7—10 Min.). Die braune Schmelze wird in Äther gelöst, filtriert und nach Zugabe der gleichen Menge Natriumacetat direkt bromiert. Man erhält so, ohne die Brenz-

säure zu isolieren, eine Ausbeute von 85 % der Theorie, das sind etwa 9 g Bromlakton. Die Darstellung der Diensäure ließ sich nicht verbessern, eine geringe Vereinfachung wird durch Abdampfen der Hauptmenge des Pyridins i. V. erreicht. Man erhält, auf Chinovasäure bezogen, 40 % Diensäure. Über die Titration der Dienbrenzchinovasäure mit Benzopersäure siehe am Ende dieses Abschnittes (S. 47).

Bromierung der Dienbrenzchinovasäure zur Triensäure

Diensäure wird im Hochvakuum bei 80° getrocknet, in abs. Äther (8 g in 300 ccm) gelöst und 8 g wasserfreies Natriumacetat zugesetzt. Es wird mit Kältemischung unter 0° gekühlt und dann unter starkem Schütteln aus einer Mikrobürette die berechnete Menge Brom in 2-molarer Eisessiglösung im Laufe von 2 Min. zugegeben. Die letzten Tropfen werden langsamer entfärbt, man arbeitet sofort auf, indem man mit Bikarbonat die Essigsäure sorgfältig herausschüttelt. Nach Waschen mit Wasser wird mit Calciumchlorid getrocknet,* der Äther bis auf ein Fünftel abgedampft. Dabei setzt meist schon die Kristallisation ein, sie wird vervollständigt durch Zusatz eines Gemisches gleicher Volumina Äther und Schwefelkohlenstoff. Es wird abgesaugt und mit einer geringen Menge des gleichen Gemisches nachgewaschen. Zum Umkristallisieren wird in heißem Äther gelöst und mit Äther-Petroläther oder Äther-Schwefelkohlenstoff versetzt. Färbt sich das Präparat beim Trocknen rosa, so ist die Essigsäure nicht ganz entfernt worden. Im Mikroskop längliche sechsseitige Blättchen (aus schwefelkohlenstoffhalter Lösung) oder feine Nadeln (aus Petroläther enthaltender Lösung), Smp. 244 bis 245°. Die erstgenannte Form scheint die stabile zu sein. Aus-

* Über ein an dieser Stelle gefundenes Nebenprodukt, siehe am Ende dieses Abschnittes.

beute 55%. Liebermann-Reaktion schwach rot. Das Ba-, K- und Na-Salz ist kristallisiert.

4.298, 4.575, 3.992 mg Subst. (bei 110° i. V. über P_2O_5 getr.): 12.535, 13.290, 11.620 mg CO_2; 3.61, 3.83, 3.34 mg H_2O.

$C_{29}H_{42}O_3$ (438)	Ber.: C	79.45	H 9.59%
$C_{28}H_{38}O_3$ (422)		79.62	9.00%
	Gef.: C	79.53	H 9.33%
		79.32	9.31%
		79.39	9.31%

Die Verbrennung gibt erst richtige Werte, wenn entweder mit Kupferoxyd gemischt wird oder eine erhitzte Platinspirale der Substanz vorgelegt wird. Andernfalls erhält man um 0,5% zu niedrige Kohlenstoffwerte. Die gleiche Erfahrung wurde am Ester gemacht.

Titration: Substanz in 10 ccm Alkohol, 1 Tropfen Phenolphtalein, gegen Ende der Titration aufkochen. Verbrauch nach Abzug des Blindwertes:

71.6 mg	verbrauchen	8.30 ccm	n/50 KOH	M = 429
86.6 mg	„	10.11 ccm	„	M = 432
75.7 mg	„	8.81 ccm	„	M = 430
74.0 mg	„	8.64 ccm	„	M = 429

Test: Benzoesäure: 14.9 mg 6.015 ccm n/50 KOH M = 123.6
theoret. M = 122
17.4 mg 7.25 ccm n/50 KOH M = 120

Die Substanzproben sind aus verschiedensten Darstellungen, die Kalilauge wurde mehrfach kontrolliert. Erst durch die Verbesserung der Verbrennungsmethode wird zugunsten der Formel C_{29} entschieden.

Der Ester wird in der üblichen Weise durch Übergießen mit Diazomethan in Äther dargestellt. Er kristallisiert in Stäbchen aus Äther, Aceton oder Methanol. Smp. 197°.

4.330 mg Subst. (bei 80° i. V. getr.): 12.630 mg CO_2, 3.68 mg H_2O (Pt-Spirale).

$C_{30}H_{44}O_3$ (452)	Ber.:	C	79.65	H	9.73%
$C_{29}H_{40}O_3$ (436)			79.82		9.17%
	Gef.:	G	79.54	H	9.44%

Der Acetylester wird durch halbstündiges Kochen des Esters mit Pyridin-Acetanhydrid dargestellt. Er kristallisiert aus konz. Acetonlösung in dicken Stäbchen oder Würfeln. Smp. 144°.

3.995, 4.231 mg Subst. (bei 60° i. V. über P_2O_5 getr.):
11.325, 11.990 mg CO_2; 3.26, 3,50 mg H_2O (ohne Pt-Spirale)

$C_{32}H_{46}O_4$ (494)	Ber.:	C	77.73	H	9.31%
$C_{31}H_{42}O_4$ (478)			77.82		8.79%
	Gef.:	C	77.31	H	9.07%
			77.28		9.19%

Oxydation der Trienbrenzchinovasäure zur Ketosäure

0,5 g Triensäure werden in 10 ccm Eisessig (stabil) gelöst, möglichst unterkühlt und dann die Hälfte der berechneten Menge Chromsäure, in wenig Wasser und 5 ccm Eisessig gelöst, vorgekühlt hinzugetropft. Der Verbrauch ist im Anfang so rasch, daß auf gute Kühlung geachtet werden muß. Nach einer Stunde wird der andere Teil CrO_3 hinzugegeben, insgesamt etwa 80 mg, und bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach einer weiteren Stunde wird ein kleiner Überschuß an Chromsäure mit Schwefeldioxyd vernichtet, in Wasser gegossen, abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Man kristallisiert aus Äther, Methanol oder Aceton. Dicke Prismen mit dem Smp. 248°. Ausbeute 70%.

4.106, 4.277 mg Subst. (bei 110° i. H. V. getr.): 11.955, 12.435 mg CO_2; 3.23, 3.49 mg H_2O (ohne Pt-Spirale)

$C_{29}H_{40}O_3$ (436)	Ber.:	C	79.81	H	9.17%
$C_{28}H_{36}O_3$ (420)			80.00		8.57%

Gef.: C 79.40 H 8.74%
79.29 9.07%

Der Ester wird in der vorher beschriebenen Weise dargestellt. Aus Methanol oder Äther Petroläther-Gemisch Kristalle mit dem Smp. 178°.

4.426 mg Subst. (bei 80° i. V. getr.): 12.955 mg CO_2 3.70 mg H_2O (mit Pt-Spirale)

$C_{30}H_{42}O_3$ (450) Ber.: C 80.00 H 9.33%
$C_{29}H_{38}O_3$ (434) 80.18 8.76%
Gef.: C 79.82 H 9.29%

Weitergehende Oxydation der Triensäure

0,880 g Triensäure werden wie oben zur Ketonstufe oxydiert, nach 2 Stdn. fügt man 0,70 g CrO_3 hinzu. Nach 4 Stdn. Erwärmen auf 65° ist noch Chromsäure vorhanden. Die entstehende Kohlensäure wurde im N_2-Strom durch Barytwasser in Péligotrohren absorbiert und titrimetrisch bestimmt: 0.88 Mol CO_2 werden von 1 Mol Triensäure entwickelt. Nach Reduktion des überschüssigen CrO_3 mit Schwefeldioxyd wird etwas verd. Schwefelsäure hinzugegeben und der Eisessig i. V. abdestilliert, der Rückstand wird mit Äther extrahiert. Aus der hellgelb gefärbten Ätherlösung läßt sich mit Natriumbikarbonat eine Säure ausschütteln, die aus Äther und Äther-Petroläther in feinen Nadeln kristallisiert. Ausbeute nicht über 7%. Die Kristalle erscheinen einheitlich, der Smp. 190° bis 194° bleibt auch nach mehrmaligem Umkristallisieren. Mit dem Schmelzen tritt Gasentwicklung ein, die Schmelze erstarrt blasig und wird erst bei 260—265° zu Tropfen.

4.319, 4.152 mg Subst. (bei 100° i. V. getr.): 10.800; 10.435 mg CO_2; 3.04, 2.81 mg H_2O

Gef.: C 68.19 H 7.82%
68.54 7.54%

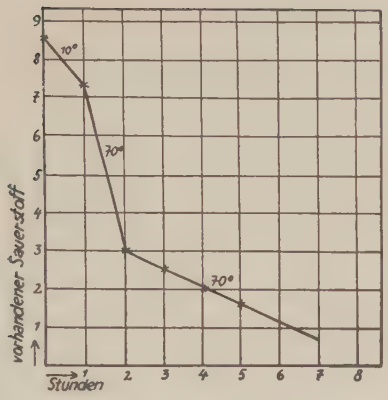
Titration: 20.7 mg Subst. in 10 ccm Äthanol verbrauchen 5.535 ccm n/50 Kalilauge (nach Abzug des Blindwertes). Äquivalentgewicht: 187.

Mit der Analyse und der Titration sind nur zwei Formeln in Übereinstimmung:

$C_{19}H_{26}O_5$ (334)	Ber.:	C 68.26	H 7.78%
$C_{23}H_{30}O_6$ (402)		68.65	7.46%

Die Suche nach einem kleineren Bruchstück, wie es der CO_2-Bestimmung entsprechend wahrscheinlich entstehen müßte, war vergeblich: Nach der Oxydation wurde der Eisessig mit Soda neutralisiert und dann die schwach saure Lösung mit Äther extrahiert. Diese ätherische Lösung enthielt keine anderen Bestandteile als die auf dem anderen Weg gewonnenen. Auch die Versuche zur Steigerung der Ausbeute mißlangen. Es wurde dabei festgestellt, daß mildere Oxydationsbedingungen weniger von der bikarbonat-löslichen Säure entstehen lassen, daneben aber nur die Trienketosäure zu isolieren ist, die mit Natriumkarbonat aus dem Äther ausgeschüttelt wird. Erhöhen der Oxydationstemperatur verringert ebenso die Ausbeute der sauerstoffreichen Säure. Die beschriebenen Oxydationsbedingungen wurden nach einer größeren Anzahl von Versuchen als die geeignetsten gefunden. — Aus der Ätherlösung wird beim Ausschütteln mit Natriumkarbonat ein öliges Salz gewonnen, aus dem manchmal noch Trienketosäure zu isolieren ist. Auch Verestern und anschließende Destillation im Hochvakuum gab kein Kristallisat einer Zwischenstufe der Oxydation. Der Neutralteil der Oxydationsprodukte ist sehr gering, die konz. Ätherlösung wird rotgelb, nach langem Stehen zeigen sich in dem Öl Kristalle, die jedoch nicht zu isolieren sind.

Um für die Formel der sauerstoffreichen Säure einen Anhaltspunkt zu bekommen, wurde versucht, den Ester darzustellen. Mit Diazomethan in Äther wird N_2 entwickelt, aber der Ester war nicht zu kristallisieren (Versuch mit 30 mg). Schließlich wurde noch der Verbrauch der Chromsäure bei



der Oxydation titrimetrisch bestimmt und dabei nebenstehende Kurve erhalten. Es ist darin — abgesehen von der Stufe der Ketosäure — ein deutlicher Knick nach Verbrauch von 5 O-Atomen, was der Sprengung einer C, C-Bindung entsprechen würde.

Von sonstigen Oxydations- und Abbauversuchen sei erwähnt: Hypobromit greift nicht an. Chlorkalk und Kohlendioxyd wirken chlorierend. Bariumpermanganat in Aceton gibt eine sehr geringe Menge eines kristallisierten Neutralkörpers. Gelinde Oxydation mit Salpetersäure gibt rötliche, N-haltige Schmieren. Erhitzen auf 290—310° verursacht nach einer halben Stunde die Gewichtsabnahme, die 1 Mol Wasser entspricht; das helle Destillat ist nicht zu kristallisieren. Dehydrieren mit Platinmohr bei 300° gibt eine nicht stöchiometrische Menge Gas, das ein Gemisch von Wasserstoff und Kohlenwasserstoff ist. Das Reaktionsprodukt, ein helles fluorescierendes Öl, reagiert neutral, ist aber auch als Pikrat nicht zu kristallisieren. Jedenfalls scheint die Dehydrierung zum Naphtalinderivat nicht ohne Verlust an C-Atomen zu gehen. — Die Oxydation der reinen Trienketosäure verläuft nicht merklich anders als wenn sie nicht isoliert wird. Trienketosäure und freies Hydroxylamin geben bei der Aufarbeitung eine Gallerte.

Mellophansäure aus Trienbrenzchinovasäure

0.5 g Triensäure werden in kleinen Portionen in 15 ccm kochende konz. Salpetersäure eingetragen (Becherglas, das mit einem Uhrglas bedeckt wird). Es entwickeln sich sofort Stickoxyde, die Substanz backt leicht zu einem Kuchen zusammen,

was möglichst zu vermeiden ist. Es wird in 18 Stunden über der Sparflamme auf etwa die Hälfte eingedampft, dann über Ätzkali im Vakuumexsikkator die Salpetersäure entfernt. Es bleibt ein helles Harz, in dem zuweilen Kristallnadeln eingebettet sind. Man digeriert mit möglichst wenig Äther, saugt durch ein Glasfilter ab und übergießt die zurückbleibenden Flocken mit Diazomethan in Äther und Aceton. Es wird direkt in ein „Knieröhrchen" filtriert und im Hochvakuum destilliert. Bei 0.01 mm Hg und 140° Badtemp. erhält man im kühlen Teil des Röhrchens Kristallnadeln, die federartig angeordnet sind. Smp. 124°. Nach Umkristallisieren aus Aceton oder Methanol Smp. 126°, mit Mellophansäureester vom Smp. 127° ohne Depression. Ausbeute an reiner Substanz 25 mg.

4.635 mg Subst. (bei 60° i. V. getr.): 9.230 mg CO_2 1.885 mg H_2O

$C_{14}H_{14}O_8$ (310) Ber.: C 54.20 H 4.52%
Gef.: 54.31 4.52%

Wird die Oxydation vorzeitig abgebrochen, so erhält man nur rötliche Schmieren.

Die Ausbeute an Mellophansäure ist besser, wenn 0,5 g Triensäure mit 4 ccm konz. Salpetersäure im Einschlußrohr auf 160° erhitzt werden (Dauer 8 Stunden). Bereits beim Konzentrieren der Salpetersäure kristallisiert die Mellophansäure über Nacht aus, sie wird über einem Glasfilter abgesaugt und verestert. Die Isolierung ist so wesentlich leichter. Es war dies der zuerst eingeschlagene Weg; um aber die Möglichkeit anzuschließen, daß die Carboxylgruppen z. T. aus Methylgruppen entstanden, wurde noch das vorher geschilderte Verfahren durchgeführt.

Mellophansäure kann aus 4,7-Dimethyl-indandionderivaten durch Salpetersäure-Oxydation im Einschlußrohr dargestellt werden (52). Siehe dazu die unter (37, 40) genannten Literaturstellen, aus denen hervorgeht, daß ohne Überdruck Methylgruppen nicht oxydiert werden.

Nebenprodukt
bei der Bromierung der Dienbrenzchinovasäure

Bei der Darstellung der Triensäure wurde einige Male in geringer Menge eine Substanz gefunden, die aus der Ätherlösung vor dem Eindampfen auskristallisierte (Anmerkung in der Bromierungsvorschrift). Auch diese Substanz ist bromfrei, sie wird aus Eisessig und aus Äther (Extraktion aus der Hülse) umkristallisiert. Smp. 325° (Zers.), reagiert nicht mit Diazomethan, nach zwölfstündigem Stehen wird die Ausgangssubstanz wiedererhalten.

4.585. 4.395 mg Subst. (bei 110° i. V. über P_2O_5 getr.): 12.665, 12.130 mg CO_2; 3.935 3.63 mg H_2O.

Gef.: C 75.33 H 9.53%
75.27 9.18%

Die Deutung dieser Verbrennung ist schwierig. Nimmt man Anlagerung von 2 Atomen Brom an, von denen eines durch Hydrolyse, das andere durch Laktonisierung entfernt wird, so kommt man zu der Formel $C_{29}H_{44}O_4$ (456).

Ber.: C 76,31 H 9,64%.

Wegen der geringen Menge und der unregelmäßigen Gewinnung wurde die Substanz nicht näher untersucht. (Es wurde auch keine Absorptionsaufnahme gemacht.) Ihr Auftreten konnte nicht mit besonderen Reaktionsbedingungen in Zusammenhang gebracht werden. Das Ausgangsmaterial zeigte in allen Fällen den gleichen Schmelzpunkt.

Unter den Reaktionen der Dienbrenzchinovasäure ist noch die Benzopersäuretitration zu erwähnen:

0,227 Mmol Diensäure (98 mg) werden mit 0,586 Mmol Benzopersäure in 2,5 ccm Chloroform versetzt, im Eisschrank stehen gelassen und durch Entnehmen von 0,5 ccm der noch vorhandene aktive Sauerstoff bestimmt (jodometrisch). Nach Abziehen des Leerwertes der gleichen Benzopersäurekonzentration erhält man daraus:

Verbrauch nach	40	Stunden	0.21	Mmol Benzopersäure
	64	„	0.22	„ „
	88	„	0.23	„ „

Die Titration des acetylierten Dienbrenzchinovasäureesters führt zu dem gleichen Ergebnis. Einwaage: 0,0985 Mmol (48,5 mg). 0,22 Mmol Benzopersäure in 2 ccm Chloroform.

Verbrauch nach	40	Stunden	0.09	Mmol Benzopersäure
	64	„	0.10	„ „
	88	„	0.10	„ „

In beiden Fällen wird nur 1 Mol Persäure verbraucht. Die Bedeutung dieser Feststellung ist im ersten Teil besprochen worden.

Der acetylierte Methylester der Diensäure (Smp. 179°), Präparat von Hrubesch (siehe Diss. prakt. Teil) verbraucht Brom in Eisessig sofort. Es wird unter den gleichen Bedingungen bromiert, wie sie sich für die freie Säure als günstig erwiesen hatten. Bei der analogen Aufarbeitung eines Ansatzes mit 0,5 g erhält man trotz Animpfen mit dem erwarteten Produkt keine Kristallisation.

Ein Versuch, die Reaktion zwischen Osmiumtetroxyd-Wasserstoffsuperoxyd und Doppelbindungen (Criegée, 63) an Cholesterin auszuführen, gab unverändertes Ausgangsmaterial zurück. Es wurde 10%iges Wasserstoffsuperoxyd (ätherische Lösung) in großem Überschuß, 25 mg Osmiumtetroxyd in 30 ccm Äther auf 1 g Cholesterin bei Zimmertemperatur angewendet. Mit Dienbrenzchinovasäure wurde daraufhin kein Versuch unternommen.

Maleinsäureanhydrid reagiert nicht mit Dienbrenzchinovasäure. Es wurde 6 Stunden im Einschlußrohr (Xylol als Lösungsmittel) auf 150° erhitzt, i. V. zur Trockene gebracht und eine halbe Stunde mit starkem Alkali gekocht. Nach zweimaligem Umkristallisieren war die Diensäure völlig rein, aus den Mutterlaugen war kein anderer Stoff zu isolieren.

Reaktionen mit Thionylchlorid

Chinovasäure und Thionylchlorid verschmierten auch bei Kühlung weitgehend. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die Hydroxylgruppe störend reagiert, außerdem sind Wasserabspaltungen und Laktonisierungen möglich. Um diese Reaktionen möglichst zu verhindern, wurde zunächst Triacetylchinovasäure mit der zehnfachen Menge Äther-Thionylchlorid (Gemisch 1 : 1) bei 0° stehen gelassen. Nach wenigen Stunden ist alles in Lösung gegangen, nach 8 Stunden wurde filtriert und i. V. zur Trockene abgedampft (Bad unter 40°). Schon aus der konzentrierten Lösung schieden sich in guter Ausbeute Kristalle ab, die zur Reinigung aus der Hülse mit Äther extrahiert wurden. Smp. 196° (Zers.).

4.490 mg Subst. (bei 80° i. V. über Paraffin getr.):
3.025 mg AgCl. — 10.392 mg Subst.: 1.90 ccm n/100 KOH

I.	$C_{32}H_{46}O_4Cl_2$ (565)	Ber.: Cl 12.56	Acetyl 7.43%
II.	$C_{30}H_{43}O_2Cl_3$ (541,5)	19.66	— %
		Gef.: Cl 16.7	Acetyl 4.14

Molekülverbindung $C_{62}H_{19}O_6Cl_5$ (1106,5) Cl 16,04%, Acetyl 3,79%. Demnach ist eine Molekülverbindung zwischen Acetylchinovasäuredichlorid (I) und Chlorchinovasäuredichlorid (II) anzunehmen. Da sich Tribenzoylchinovasäure wesentlich schwerer verseifen läßt, als Acetylchinovasäure (53), war zu hoffen, daß der Benzoylrest die Hydroxylgruppe besser gegen Thionylchlorid schützt als es der Acetylrest vermag.

Benzoylchinovasäure

2 g Tribenzoylchinovasäure werden unter Kühlung in Kältemischung mit 20 ccm vorgekühltem Thionylchlorid versetzt. Nach einer Stunde wird nicht mehr gekühlt, sondern man läßt bei Zimmertemperatur reagieren. Die Substanz ist bald fast ganz in Lösung gegangen, zum Schluß (nach insgesamt acht

Stunden) wird auf dem Wasserbad noch 10 Min. unter Rückfluß gekocht, anschließend das Thionylchlorid vollständig im Vakuum abgedampft. Der Rückstand ist vollkommen kristallisiert, etwas gelblich gefärbt. Er wird mit Äther verrieben, abgesaugt, gewaschen und aus der Hülse (Filtrierpapier, getrocknet), mit Benzol (20 ccm) extrahiert. Der Hauptteil kristallisiert schon beim Erkalten des Benzols aus; es wird i. V. eingeengt und nach kurzem Stehen abgesaugt, oder durch Zugabe der mehrfachen Menge trockenen Äthers kristallin gefällt. Rechteckige Tafeln (aus Benzol) oder Nadeln (aus Äther) mit dem Zers.-Punkt 200—204°. Löslich in heißem Benzol, schwer löslich in Äther und Petroläther.

5.330 mg Subst. (4 Stdn. bei 60° i. H. V. über Paraffin getr.): 13.930 mg CO_2; 3.71 mg H_2O. — 6.788; 6.450; 3.741 mg Subst.: 3.324; 2.890; 1.827 mg AgCl

$C_{37}H_{48}O_4Cl_2$ (627) Ber.: C 70.81 H 7.66 Cl 11.07%
Gef.: 71.27 7.73 12.1
11.2
12.1%

Umsetzung mit Methanol: 200 mg Benzoylchinovasäuredichlorid werden mit 5 ccm Methanol 2 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Es wird aus Aceton, Methanol oder Äther kristallisiert, jedoch läßt sich der Schmelzpunkt nicht über 226° bringen. Auch nach Ausschütteln der Ätherlösung mit Natronlauge bleibt dieser Schmelzpunkt. Hoshino beschreibt den auf anderem Wege gewonnenen Benzoylchinovasäuredimethylester (54) mit den gleichen Eigenschaften, gibt aber den Schmelzpunkt zu 235—236° an. Der Mischschmelzpunkt mit seinem Präparat wurde nicht genommen. Sicherlich liegt die gleiche Substanz vor, auch sämtliche später beschriebenen Reaktionsprodukte erweisen, daß die Ausgangssubstanz das Dichlorid der Benzoylchinovasäure sein muß.

4.415 mg Subst. (bei 80° i. V. getr.): 12.140 mg CO_2, 3.48 mg H_2O. — 4.756 mg Subst.: 2.924 mg AgJ

$C_{39}H_{54}O_6$ (618) Ber.: C 75.68 H 8.80 OCH_3 10.00%
Gef.: 74.99 8.76 8.12%

Reduktionsversuche an Benzoylchinovasäuredichlorid

Durch Vorversuche wurde festgestellt, daß bei Einhalten der von Rosenmund gegebenen Vorschrift das Chlor nur sehr langsam reagiert. Bei der nachstehend geschilderten Versuchsanordnung sind in 8 Stunden Reaktionsdauer trotz Zugabe frischen Katalysators nur etwa 70% Cl umgesetzt, wenn Chinolin-Schwefel als Katalysatorgift zugesetzt ist. (Der Katalysator wurde aus Bariumsulfat und Palladiumchlorür nach (55) zweimal dargestellt, mit beiden Präparaten ergaben sich die gleichen Erfahrungen.) Es wurde dann bei den gleichen Bedingungen ohne Katalysatorgift gearbeitet, wodurch sich die Reaktionszeit auf 4 Stunden verkürzt, der Umsatz jedoch auch nicht über 75% gesteigert werden konnte (71).

Arbeitsweise: 350 mg Dichlorid, im Hochvakuum getrocknet, werden in 20 ccm Xylol gegeben, 400 mg Katalysator hinzugefügt und im Ölbad unter Rückfluß zum Sieden erhitzt (140°). Nach Verdrängen der Luft wird sorgfältig getrockneter Wasserstoff in die kochende Lösung eingeleitet und ein Péligotrohr mit 10 ccm n/10 Kalilauge vorgelegt. Es wird etwa halbstündlich die entstehende Salzsäure titriert und auf diese Weise festgestellt, daß die Reaktion nach 4 Stunden stehenbleibt, nachdem 75% Cl umgesetzt sind.* Die heiße Xylollösung wird von Bariumsulfat und Palladium abgesaugt, im Vakuum bei 70° eingedampft und das Xylol noch im Hochvakuum möglichst quantitativ entfernt. Nach zwölfstündigem Stehen im Eisschrank haben sich aus dem hellgelben Öl Kristalle federartig abgeschieden, sie werden mit Äther digeriert und abgesaugt. Man kristallisiert aus Essigester bis zum

* Bei den erwähnten Anfangsversuchen waren die Ansätze genau so, bloß wurden 20 mg Katalysatorgift — aus Chinolin und Schwefel — hinzugefügt.

konstanten Smp. 183 — 185° (starke Gasentwicklung, helle Schmelze). Die Beilsteinprobe zeigt Chlorgehalt an. Die Ausbeute an reiner Substanz bleibt unter 5 %.

4.168 mg Subst. (bei 80° i. V. über Paraffin getr.):
11.385 mg CO_2; 3.030 mg H_2O

$C_{37}H_{49}O_4Cl$ (592.5) Ber.: C 74.94 H 8.27 %
Gef.: 74.50 8.12 %

Die Verbrennung zeigt, daß ein Chloratom durch Wasserstoff ersetzt worden ist und die entstandene Aldehydgruppe nicht weiter reduziert wurde. Die andere Carboxychloridgruppe ist unberührt geblieben, die Carboxylgruppen sind also deutlich in der Reaktionsfähigkeit unterschieden.

Als statt Xylol Dioxan als Lösungsmittel verwendet wurde, in dem die Ausgangssubstanz löslicher ist als in Xylol wurde in der Kälte kein Chlorwasserstoff entwickelt. Es wurde in der üblichen Hydrierapparatur gearbeitet unter Schütteln.

Die Brenzreaktion des Benzoylchinovasäuredichlorides

Schon beim Schmelzen des Dichlorides findet heftige Gasentwicklung statt, wobei die Substanz vollkommen klar und hell bleibt. Die Brenzung wird in einem Schwertkölbchen im Wasserstrahlvakuum vorgenommen: die Substanz wird vorsichtig geschmolzen (Bad etwa 210°), dann steigert man die Temperatur auf 240°. Im Laufe von 10 Min. läßt die Gasentwicklung merklich nach, man erhitzt das Bad auf 250° und bricht die Reaktion nach 2 Min. ab. Temperaturen über 250° müssen vermieden werden, nach 10 Min. Brenzung bei 270° wurde kein Kristallisat mehr erhalten. Mit wenigen Tropfen Äther kristallisiert die Schmelze durch und wird abgesaugt. Die Reinigung zeigte bald, daß es sich um zwei Substanzen handelt, die durch ihre verschiedene Löslichkeit zu trennen sind. Als Lösungsmittel eignen sich hierfür Alkohol, Aceton,

zu Beginn der Trennung auch Eisessig. Beim Einengen der alkoholischen und Eisessig-Lösung wird durch Vakuum hohe Temperatur möglichst vermieden. Man erhält eine schwerlösliche Verbindung I, die zum Schluß mit Aceton aus der Hülse extrahiert wird, Smp. 269—271° (braune Schmelze), und eine andere, leichter lösliche Verbindung II, Smp. 191 bis 193°. I kristallisiert in jedem Falle in Nadeln, II entweder in Nadeln oder in Perlmutter-artig schimmernden Blättchen, je nach Konzentration der Lösung.

I. 4.791, 4.521, 4.257 mg Subst. (bei 110° i. H.V. über P_2O_5 getr.): 14,795, 13.990, 13.170 mg CO_2; 4.03, 3.59, 3.60 mg H_2O

Gef.: C 84.21 H 9.34%
84.39 8.82%
84.37 9.39%

II. 4.283 mg Subst. (bei 80° i. H. V. über P_2O_5 getr.): 13.200 mg CO_2; 3.62 mg H_2O

Gef.: C 84.05 H 9.39%

$C_{35}H_{46}O_2$ (492)	Ber.:	84.39	9.24%
$C_{35}H_{48}O_2$ (500)		84.00	9.60%

Die Verbrennungen von Substanz I stimmen besser auf die zuerst angegebene Formel, für II ist kein Entscheid zu treffen. Durch folgende Versuche gelang es, die Formel $C_{35}H_{46}O_2$ für I und II sicher zu stellen:

Aus I und ebenso aus II wird durch Kochen mit methanolischer Kalilauge Benzoesäure abgespalten, die isoliert und identifiziert werden kann (Smp., Mischsmp.).

Es wird ferner analysiert, wieviel Kohlenoxyd und Kohlendioxyd bei der Brenzung entsteht. $C_{35}H_{46}O_2$ würde der Abspaltung von 2 Mol CO, $C_{35}H_{18}O_2$ der von je 1 Mol CO und CO_2 entsprechen. Analysenreines Ausgangsmaterial (Verbrennung, Chlorbestimmung) wird gebrenzt, mit Barytwasser HCl und CO_2, mit $PdCl_2$ in Essigsäure und Natriumacetat CO absorbiert (56). Pd und $BaCO_3$ werden gravimetrisch bestimmt. Um die Brenzungsbedingungen möglichst gleichartig

zu haben, wird in geschlossener, evakuierter Apparatur gearbeitet, dabei ist dem Schwertkölbchen eine große Saugflasche vorgelegt, um das entstehende Gasvolumen unwirksam zu machen und den evtl. störenden Chlorwasserstoff aus der reagierenden Substanz zu entfernen. Die Absorption der Gase erfolgt erst nach Beendigung der Reaktion im Stickstoffstrom.

Von 246,2 mg Dichlorid (0,405 Mmol) werden 69 mg Pd = 18,1 mg CO abgeschieden. Es werden also 0,65 Mmol CO statt 0,81 Mmol entwickelt, das entspricht einer Ausbeute an CO von 80 % des theoretischen Wertes. Zugleich entstehen 6,5 mg $BaCO_3$ = 1,45 mg CO_2, das sind 0,032 Mmol. Die Ausbeute an CO_2 (auf 1 Carboxyl berechnet!) beträgt also nicht ganz 8 %. Demnach steht für beide Verbindungen die gleiche — wasserstoffärmere — Formel fest.

Die Ausbeute an reinen Stoffen I und II beträgt zusammen fast 50 %. Aus 2 g Dichlorid werden 530 mg = 33 % I und 230 mg = 15 % II gewonnen.

Umlagerungsversuche durch Kochen in Eisessig mit einigen Tropfen konz. HCl gaben in beiden Fällen das Ausgangsmaterial.

Verseifung der beiden isomeren Brenzprodukte

Je 0,4 g werden in 30 ccm 8 %igem methanolischem Kali drei Stunden gekocht, eingedampft und in Wasser gefällt. Durch Ansäuern mit verd. HCl werden die Flocken leichter filtrierbar. Die Benzoesäure kann durch Ausäthern des sauren Filtrates erfaßt werden. Es wird aus Methanol, Äthanol, Aceton oder Eisessig kristallisiert zu den Schmelzpunkten I 261° (Nadeln) und II 192° (Nadeln oder rechteckige Tafeln). Diese Verbindungen tragen von den ursprünglichen Sauerstoff-Funktionen der Chinovasäure nur noch die Hydroxylgruppe und sind daher als Chinovatrien-alkohol (I) und Isochinovatrien-alkohol (II) zu bezeichnen. Sie unterscheiden

sich nur wenig von ihren Benzoaten, geben aber mit diesem über 10° Schmelzpunktsdepression.

Analyse: getrocknet bei 110° i. V. Bei den Verbrennungen ist es günstig, wie bei der Trienbrenzchinovasäure eine Platinspirale vorzulegen.

Chinovatrien-Alkohol (I, Smp. 261°)
4.355 mg Subst.: 13.670 mg CO_2, 4.15 mg H_2O
Gef.: C 85.60 H 10.59%
Isochinovatrien-Alkohol (II. Smp. 192°)
4.303 mg Subst.: 13.475 mg CO_2, 4.16 mg H_2O
Gef.: C 85.40 H 10.74%
$C_{28}H_{42}O$ (394) Ber.: C 85.28 H 10.66%
($C_{28}H_{44}O$ (396) 84.84 11.11%)

Beide Verbindungen geben mit Tetranitromethan Gelbfärbung, die Isoverbindung jedoch stärker. Chinovatrien-alkohol gibt keine Liebermannreaktion (Acetanhydrid und konz. Schwefelsäure), die Isoverbindung wird rot. Keines der beiden Isomeren gibt die Chinochrominreaktion (Rotfärbung mit Brom in Chloroform).

Benzoylchinovasäuremonochlorid

Unter besonders milden Bedingungen erhält man aus Tribenzoylchinovasäure und Thionylchlorid eine Substanz, die nur 1 Chloratom im Molekül enthält. Das Thionylchlorid wird mit Äther im Verhältnis 1 : 1 verdünnt, 20 ccm dieses Gemisches zu 2 g Tribenzoylchinovasäure gegeben. Man läßt unter ständigem Kühlen mit Eis 8 Stunden stehen. Die Substanz geht nach 1 Stunde zum Teil in Lösung, dann scheiden sich Nadeln ab, so daß ständig ein Bodensatz vorhanden ist. Es wird abgesaugt, evtl. bei niedriger Temperatur eingegengt und aus der Hülse mit Äther extrahiert. Das Monochlorid unterscheidet sich vom Dichlorid durch etwas geringere Lös-

lichkeit, vor allem in heißem Benzol ist es weniger löslich, die Kristalle sind feinere, dünnere Nadeln und niemals Tafeln. Der Smp. 197—198° ist wenig von dem des Dichlorids verschieden, die beiden Stoffe geben keine Depression. Die einzige exakte Unterscheidung bleibt die Chlorbestimmung. Wird mit Thionylchlorid gekocht, so erhält man in jedem Falle das Dichlorid. Die Reaktionsbedingungen für das Monochlorid sind nicht so genau festgestellt, daß man mit Sicherheit aus der Herstellung auf den Chlorgehalt schließen darf.

7.568 mg Subst. (bei 90° i. V. über Paraffin getr.):
1.905 mg AgCl

$C_{37}H_{49}O_5Cl$	(608.5)	Ber.: Cl	5.82%
$C_{44}H_{53}O_6Cl$	(712.5)		4.98%
		Gef.: Cl	6.23%

Die Chlorbestimmung zeigt, daß der Benzoylrest der zweiten Carboxylgruppe abgespalten wurde.

Umsetzung mit Methanol: Es wird 2 Stunden mit Methanol gekocht und die Kristalle, die sich abscheiden, aus Methanol oder Aceton zum Smp. 211—212° umkristallisiert (Gasentwicklung). Die Substanz ist halogenfrei.

4.313 mg Subst. (bei 90° i. V. getr.): 1.362 mg AgJ

$C_{38}H_{52}O_6$	(604)	Ber.: OCH_3	5.13%
$C_{45}H_{56}O_7$	(708)		4.38%
		Gef.:	4.17%

Obwohl diese Analyse besser auf die Dibenzoylverbindung stimmt, möchte ich die erstgenannte Formel bevorzugen auf Grund folgenden Versuches: der Ester gibt eine Brenzreaktion, die mit 20 mg Substanz durchgeführt wurde (Temp. bis zu 250°, Vakuum). Es entsteht dabei hauptsächlich Kohlenoxyd und nur wenig Kohlendioxyd, die Schmelze kristallisiert beim Anreiben mit Äther oder Methanol. Die Entwicklung von CO setzt eine freie Carboxylgruppe voraus. Es stimmt damit überein, daß das Monochlorid beim Brenzen sehr wahrscheinlich auch Chinovatrien-alkohol wie das Di-

chlorid gibt. Es wurde daraufhin untersucht, ob beim Schmelzen der Chinovasäure nicht auch, wenigstens in geringer Menge, CO entsteht. Versuchsanordnung wie schon beschrieben: 0,358 g Chinovasäure = 0,74 Mmol geben 0,136 g $BaCO_3$ = 0,69 Mmol CO_2. CO wird nicht gefunden. Die Brenzung dauerte 10 Min. bei 290—310°.

Diese Vorversuche lassen noch keine Schlüsse über die gebrenzte Carboxylgruppe zu, die Arbeitsrichtung gibt aber eine neue Möglichkeit der Unterscheidung der Carboxylgruppen. Da nur eine neue Doppelbindung auftritt — wahrscheinlich ohne sonstige Veränderung im Molekül — lassen sich vielleicht mit größerer Sicherheit Aussagen anknüpfen, als an Chinochromin.

Hartmann beschreibt (57) die Einwirkung von Phosphorpentachlorid und Thionylchlorid auf Brenzchinovasäure. Ähnliche Versuche wurden von mir unternommen — ebenso ergebnislos — bevor die Reaktion zwischen Chinovasäure und Thionylchlorid ausgearbeitet war. Die Einwirkung von Thionylchlorid auf Dibenzoylbrenzchinovasäure ist dementsprechend noch nicht untersucht.

Es sind hier noch Versuche zu erwähnen, die Carboxychloridgruppen nach dem modifizierten Curtiusschen Abbau zu eliminieren (58). 350 mg Dichlorid in 50 ccm Xylol wurden mit der doppelten berechneten Menge aktiviertem Natriumazid versetzt. Das Reaktionsgefäß mit Rückflußkühler ist mit CO_2 gefüllt, sodaß die Menge des entstehenden Stickstoffs leicht gemessen werden kann. Die Gasentwicklung beginnt langsam bei 80°, es wird bis 120° Badtemperatur erwärmt und häufig geschüttelt. Nach 20 Min. sind 80% der Theorie an Stickstoff entwickelt und es wird aufgearbeitet. Eindampfen im Vakuum führt zu einem braunen Pulver, das schwer löslich in den üblichen Lösungsmitteln ist. Nach vergeblichen Kristallisationsversuchen wird 1 Stunde mitzehnprozentiger Kalilauge gekocht, ohne daß die Substanz ihre Eigenschaften merklich ändert und kristallisierbar wird. —

Eine ähnliche Abbaumethode wurde von Schmidt beschrieben, sie wurde von J. v. Braun angewendet (45), auch Ruzicka verwendete sie in der Terpenreihe (59). Da mit konz. Schwefelsäure gearbeitet wird, ist nur Navosäure ein hierfür geeignetes Ausgangsmaterial unter den Derivaten der Chinovasäure. Beispiel eines Ansatzes: 0,5 g Novasäure in 10 ccm $CHCl_3$ werden mit 15 ccm H_2SO_4 unterschichtet. Bei 55° Badtemperatur wird ein fünffacher Überschuß 8 %iger Stickstoffwasserstoffsäure, in Chloroform gelöst, hinzugetropft (erst bei dieser Temperatur findet CO_2-Entwicklung statt). Nach einer halben Stunde sind 75 % CO_2 abgespalten und die Reaktion wird abgebrochen. Die Schwefelsäure ist bald braunrot, das abgetrennte Chloroform ist farblos und verdampft fast ohne Rückstand. Beim Eingießen der Schwefelsäure in Wasser wird eine Galerte abgeschieden, die sich nur sehr schlecht zentrifugieren oder filtrieren läßt. Nach möglichst gründlichem Waschen wird im Vakuum getrocknet und versucht, das weiße Pulver zu kristallisieren. Fällungen des Amins mit Säuren (HCl, Oxalsäure in Äther, Pikrinsäure u. ä.) waren in jedem Falle amorph. Auch die Hochvakuumdestillation änderte hieran nichts. Bei Parallelversuchen mit Cholansäure in $CHCl_3$ und Schwefelsäure, bei denen ein großer Überschuß Natriumazid angewendet wurde, entwickelte sich erst ab 65° CO_2. Wieder ist die ganze Substanz in der dunkelgefärbten Schwefelsäure, jedoch wird durch Eingießen in Eiswasser nichts gefällt. Neutralisieren der Schwefelsäure mit Baryt, Extrahieren mit Wasser und Eindampfen im Vakuum zu einem dunkelbraunen Harz. Die Versuche dieses Carboxylabbaues wurden als aussichtslos aufgegeben.

Chinovasäure und Chlor

Wird in die Suspension von Chinovasäure in Eisessig getrocknetes Chlor eingeleitet bis zur Sättigung, nach einigen Stunden wiederum gesättigt und dies noch mehrmals wie-

derholt, so geht die Säure allmählich in Lösung. Noch ehe alles aufgelöst ist, scheiden sich feine Kristalle ab, die leicht von Chinovasäure unterschieden werden können: mikroskopische feine Nadeln. Ansatz: 5 g Chinovasäure in 50 ccm Eisessig, beim Einleiten wird zu Anfang gekühlt. Wenn keine unveränderte Chinovasäure mehr zu erkennen ist, wird abgesaugt und das überschüssige Chlor aus dem hellgelb gefärbten Eisessig durch einen Luftstrom verjagt. Kristalle und Eisessiglösung werden getrennt verarbeitet. Beim Eindampfen des Filtrates im Vakuum bleibt ein gelblicher, blasiger Rückstand, der vollkommen von Eisessig befreit und dann mit Äther versetzt wird. Es scheidet sie hbald eine Kristallisation ab, die von der ersten (aus Eisessig) deutlich verschieden ist.

Das Ätherkristallisat: Durch Umkristallisieren aus Essigester und Äthanol wird bis zum Smp. 287° gereinigt (starke Gasentwicklung, Schwarzfärbung).

4.163, 4.725, 4.523, 5.740 mg Subst.: 9.275, 10.560, 10.055, 12.770 mg CO_2; 2.76, 2.93, 2.875, 3.765 mg H_2O. —
4.795 mg Subst.: 3.59 mg AgCl

$C_{30}H_{43}O_5Cl_3$ (589.5) C 61.07 H 7.29 Cl 18.07%
$C_{30}H_{41}O_5Cl_3$ (587.5) 61.27 6.98 18.13%

Gef.: C 60.76	H 7.37%			aus Äthanol, getr. bei 20° i. H. V. über P_2O_5
60.95	6.89	Cl 18.53%		aus Äthanol, getr. bei 120° in 52 Stunden
60.63	7.06%			aus Essigster, getr. bei 80° i. H. V.
60.63	7.29%			ans Essigester, getr. bei 110° i. H. V. in 12 Stunden

Titration, getrocknet bei 110° i. H. V. Es wird zuerst in 10 ccm heißem Alkohol gelöst, während der Titration fällt jedoch das schwer lösliche Kaliumsalz aus (I). Daraufhin wird in 20 ccm Alkohol gelöst, sodaß bis zum Ende der Titration die Lösung klar bleibt (II).

I. 56 mg Subst. neutralisieren 3.90 ccm n/50 KOH
II. 75 mg „ „ 5.33 ccm „ „
(nach Abzug des Blindwertes).
Gef.: Äquivalentgewicht: 718 704
Ber.: 589.5 bzw. 587.5

Die Verbrennungen stimmen besser zu der wasserstoffreicheren Formel. Aus der Titration ist zu ersehen, daß nur noch eine Carboxylgruppe vorhanden ist. Versuche, mit Semicarbazid oder Dinitrophenylhydrazin eine Ketogruppe festzustellen, gaben nur Ausgangsmaterial. Die Chlorierung kann demnach in folgender Weise gedeutet werden: zunächst werden 2 Cl-Atome angelagert, dann treten zwei weitere substituierend ein; gegen eines der 4 Cl-Atome laktonisiert sich dann eine der beiden Carboxylgruppen. Die Substanz ist dementsprechend als Trichlorchinovalakton zu bezeichnen. Es gibt keine Anhaltspunkte, um zu entscheiden, wo die Laktongruppe gebildet ist: aus dem theoretischen Teil geht hervor, wie vielfältig für beide Carboxylgruppen die Möglichkeit zur Laktonisierung besteht. Die Annahme, das Chlorlakton entstehe analog dem Bromlakton aus der Brenzchinovasäure auf Grund der Doppelbindung, ist naheliegend, jedoch in keine Weise gestützt.

Ester: Trichlorchinovalakton wird mit Diazomethan in Äther übergossen, es scheiden sich noch während der Stickstoffentwicklung längliche Prismen ab, die aus Äthanol, Eisessig und Dioxan umkristallisiert werden können. Smp. 302° (Zers.).

4.321 mg Subst. (bei 110° i. H. V. über P_2O_5 getr.).
9.765 mg CO_2; 2.78 mg H_2O
$C_{31}H_{45}O_5Cl_3$ (603.5) Ber.: C 61.64 C 7.46%
($C_{32}H_{47}O_5Cl_3$ (617.5) 62.18 7.61%)
Gef.: C 61.63 H 7.15%

Auch die Verbrennung des Esters entscheidet für eine freie Carboxylgruppe.

Das Eisessigkristallisat: Die Kristalle sind ganz ungewöhnlich schwer löslich, sie können aus Dioxan oder Eisessig, in denen der Temperaturkoeffizient der Löslichkeit am günstigsten ist, umkristallisiert werden. Auch die Extraktion aus der Hülse mit Aceton (Heißextraktor) ist möglich. Nadeln vom Zers.-Punkte 324°.

3.775, 4.258, 4.902 mg Subst. (bei 110° i.H.V. über P_2O_5 getr.; Subst. 1 und 2 aus Eisessig, 3 aus Aceton krist.): 8.560, 9.670, 10.970 mg CO_2; 2.46, 2.67, 3.005 mg H_2O.

I.	$C_{30}H_{45}O_5Cl_3$ (591.5)	Ber.: C	60.68	H 7.61%
II.	$C_{30}H_{43}O_5Cl_3$ (589.5)		61.07	7.29%
III.	$C_{30}H_{41}O_5Cl_3$ (587.5)		61.27	6.98%
		Gef.: C	61.85	H 7.24%
			61.93	6.97%
			60,75	6.86%

Titration: Es wird in 10 ccm Äthanol suspendiert, die Substanz geht im Laufe der Titration in Lösung.

76.5 mg	Subst.	neutralisieren	12.80 ccm	n/50	KOH	Äquiv. 298.5
82.5 mg	„	„	13.80 ccm	„	„	„ 299
59.1 mg	„	„	9.925 ccm	„	„	„ 297.5

Da fast bis zum Umschlagspunkt in der Kälte titriert werden kann, wird kein Laktonring durch die Titration gespalten.

Der Ester wird in der üblichen Weise dargestellt und aus Äthanol kristallisiert. Smp. 206°.

4.235, 4.444 mg Subst. (bei 80° i.H.V. getr.): 9.640 mg CO_2; 10.210 mg CO_2; 2.72 mg, 2.89 mg H_2O

$C_{32}H_{49}O_5Cl_3$ (619.5)	Ber.: C	61.99	H 7.91%
$C_{32}H_{47}O_5Cl_3$ (617.5)		62.19	7.61%
$C_{32}H_{45}O_5Cl_3$ (615.5)		62.38	7.31%
	Gef.: C	62.08	H 7.14%
		62.96	7.22%

Nach den Analysen der Säure wie des Esters erscheint die Formel mit dem niedrigsten H-Gehalt am wahrscheinlichsten. Die geringe Löslichkeit erschwert die Reinigung sehr, sodaß

der hohe Kohlenstoffwert vielleicht durch noch beigemengte Chinovasäure zu erklären ist. Außerdem sind die Chloratome so ungewöhnlich reaktionsträge, daß nur sehr schwierig Derivate zu erhalten sind, die Rückschlüsse erlauben. Jedenfalls handelt es sich um eine Dicarbonsäure, die entsprechend als Trichlorchinovasäure zu bezeichnen ist. Einige Reaktionen sind im Anschluß an die Umsetzungen des Trichlorchinovalaktons beschrieben.

Es wurde versucht, Acetylderivate von beiden Chlorierungsprodukten darzustellen. Damit bei der Reaktion kein Chlorwasserstoff abgespalten werden kann, wurde mit Acetanhydrid ohne Pyridinzusatz gekocht, in beiden Fällen wurde aber das Ausgangsmaterial wiedererhalten. Als sich später herausstellte, daß sich die Chloratome der Trichlorchinovasäure beim Kochen mit Pyridin nicht umsetzen, wurde ein entsprechender Versuch mit Pyridinzusatz gemacht. Auch hier war nach einmaligem Umkristallisieren das Ausgangsmaterial rein.

Die Chlorierung der Chinovasäure kann auch in der unten für Siaresinolsäure beschriebenen Weise mit einer abgemessenen Menge Cl_2 vorgenommen werden. Auf die Ausbeute hat das keinen wesentlichen Einfluß. Man erhält etwa 33 % Trichlorchinovalakton und 40 % Trichlorchinovasäure (Gewichtsprozente). Eisessig mit 5 % Wassergehalt vermindert die Ausbeuten beträchtlich.

Es wurden auch einige andere Sapogenine auf ihre Reaktionen mit Chlor untersucht. Siaresinolsäure gibt nach der für Chinovasäure beschriebenen Methode (großer Überschuß an Cl_2) kein definiertes Produkt. Wird dagegen das Chlor in Eisessig gelöst und eine abgemessene Menge zur Reaktion gebracht, so erhält man Kristalle: 1/100 Mol Siaresinolsäure wird mit 2/100 Mol Cl_2 in 25 ccm Eisessig versetzt und auf der Maschine geschüttelt. Die Säure geht bald in Lösung, der Eisessig ist im Anfange rötlich gefärbt. Nach 2 Stunden werden 2 ccm titriert und festgestellt, daß fast alles Chlor verbraucht ist. Daraufhin werden wieder 2/100 Mol Chlor hinzugefügt (insgesamt 45 ccm Flüssigkeit). Das Chlor

wird jetzt wesentlich langsamer verbraucht. Nach zwölf Stunden wird in der beschriebenen Weise aufgearbeitet und aus Alkohol kristallisiert. Zers.-Punkt 258°.

4.360 mg Subst. (bei 110° i. V. über P_2O_5 getr.):
9.970 mg CO_2; 3.13 mg H_2O
Gef.: C 62.36 H 7.98%

Die Werte liegen zwischen den für 3 und 4 Cl-Atomen berechneten.

Wird Betulin analog behandelt, so erhält man aus Aceton oder Eisessig Kristalle (Smp. 279°), die kein Chlor enthalten und nach der Verbrennung ein Monoacetylderivat des Betulins sein müssen.

4.709 mg Subst.: 13,695 mg CO_2; 4.485 mg H_2O
$C_{32}H_{52}O_3$ (484) Ber.: C 79.30 H 10.72%
Gef.: 79.32 10.66%

K. und L. Vesterberg beschrieben ein Betulinmonoacetat, Smp. 260° (60). Es wurde durch milde Verseifung des Diacetats erhalten, wobei das reaktionsfähigere Hydroxyl desacetyliert wird. Unter den Bedingungen der Chlorierung wird durch Eisessig und Chlorwasserstoff wahrscheinlich das reaktionsfähigere Hydroxyl acetyliert, es handelt sich also vielleicht um das isomere Monoacetylderivat.

Wird das erste, aus Aceton erhaltene Kristallisat mit einer für die Lösung nicht ausreichenden Menge Aceton behandelt, so lassen sich, nach oftmaligem Kristallisieren aus Alkohol, Chloroform und Essigester, aus der Lösung in schlechter Ausbeute Nadeln isolieren, die auch bei mehrmaligem Wechsel des Lösungsmittels den konstanten Smp. 283° zeigen.

4.430 mg Subst. (bei 80° i. V. getr.): 10.830 mg CO_2;
3.450 mg H_2O. — 2.320 mg Subst.: 0.655 mg AgCl
Gef.: C 66.67 H 8.71 Cl 6.98%

Das Gemisch von α- und β-Boswellinsäure verbraucht zwar auch Chlor, man erhält aber kein Kristallisat.

Diese Chlorierungen wurden nur vorgenommen, um zu prüfen, ob die Reaktion allgemein für Sapogenine durchzuführen ist. Da die Reaktionsprodukte gar nicht

weiter untersucht wurden, ist eine Vermutung über ihr Zustandekommen und ihre Formel nicht möglich. Jedenfalls wurde aber festgestellt, daß die Reaktion bei Chinovasäure in besonders günstigen Ausbeuten verläuft, bei den anderen Sapogeninen zumindest nicht so glatt.

Reaktionen des Trichlorchinovalaktons

Umsetzung mit methanolischem Kali: 0,5 g werden in 25 ccm 8 %iger methylalkoholischer Kalilauge gekocht. Es scheidet sich bald KCl ab und nach 5 Stunden wird die Reaktion abgebrochen. Das Produkt wird durch Wasser und Säure ausgefällt, abgesaugt und gewaschen, zeigt aber auch dann noch deutliche Halogenreaktion (Beilsteinprobe). Nach Umkristallisieren aus Alkohol und Essigester ist die Substanz halogenfrei und hat den Smp. 275°. Über 50 % des Ausgangsmaterials sind nicht mehr zu kristallisieren.

4.260, 4.903, 4.145, 4.396, 4.620 mg Subst. (bei 100—120° i. V. getr.): 11.000, 12.805, 10.725, 11.255, 11.955 mg CO_2; 3.04, 3.820, 3.00, 3.13, 3.575 mg H_2O

$C_{30}H_{44}O_7$ (516)	Ber.:	C 69.77	H 8.53 %
$C_{30}H_{42}O_7$ (514)		C 70.04	H 8.17 %
	Gef.:	C 70.58	H 7.93 %
		71.23	8.66 %
		70.62	8.06
		69.83	7.92
		70.57	8.60

Die analysierten Präparate stammen aus mehreren Darstellungen und sind aus verschiedenen Lösungsmitteln kristallisiert. Durch die langdauernde Behandlung mit Alkali ist vielleicht z. T. Wasser abgespalten worden und die Reinigung von dieser kohlenstoffreicheren Verbindung ist dann äußerst schwierig. Der Formel $C_{30}H_{44}O_7$ würden folgende Funktionen im Molekül entsprechen: 2 Doppelbindungen, 2 Carboxylgruppen (nach Analyse des Esters), 3 Hydroxyl-

gruppen (1 ursprüngliche und 2 aus Cl entstanden). Diese Bruttoformel kann aber auch anders ausgedeutet werden.

Bleitetraacetat wird nicht verbraucht, CrO_3 und $KMnO_4$ werden sehr rasch reduziert.

Umsetzung mit Pyridin: 0,5 g Trichlorchinovalakton werden in 20 ccm Pyridin 5 Stunden gekocht. Es wird in verd. Schwefelsäure gegossen und mit Silbernitrat Cl gefunden. Der Niederschlag wird aus Äthanol kristallisiert, Smp. 282 bis 285°.

4.465 mg Subst. (bei 110° i.V. getr.): 10.670 mg CO_2; 2.84 mg H_2O

$C_{30}H_{42}O_5Cl_2$ (553)	Ber.:	C	65.10	H 7.59%
$C_{30}H_{40}O_5Cl_2$ (551)			65.32	7.28%
	Gef.:	C	65.17	7.07%

Ein Cl-Atom ist als Chlorwasserstoff abgespalten worden. Es ist möglich, daß in Analogie zur Bildung der Dienbrenzchinovasäure aus dem Bromlakton – auch hier der Laktonring gesprengt wurde. Die Bromierung dieser Substanz wäre dann von großem Interesse im Hinblick auf die Bromierung der Dienbrenzchinovasäure.

Silbernitrat in Pyridin tauscht 1 Cl gegen 1 OH aus. Die Reaktion kann titrimetrisch verfolgt werden (Messung des Ag-Verbrauches mit Rhodanid), sie ist in der Kälte nach 12 Stunden beendet. Aus Äthanol Nadeln vom Smp. 285°. Mischsmp. mit der Substanz aus reinem Pyridin 279°.

4.322 mg Subst. (bei 110° i.H.V. getr.): 10.215 mg CO_2; 2.79 mg H_2O

$C_{30}H_{44}O_6Cl_2$ (571)	Ber.:	C	63.05	H 7.71%
$C_{30}H_{42}O_6Cl_2$ (569)			63.27	7.38%
	Gef.:	C	62.99	7.17%

Die Umsetzung mit Zinkstaub in Eisessig geht auch beim Kochen nur sehr langsam vor sich. Nach zwölfstündigem Erhitzen wird abgesaugt und die Eisessiglösung im Vakuum eingedampft. Aus Alkohol und Äther erhält man in sehr

schlechter Ausbeute ein halogenfreies Kristallisat, das bei 253—255° konstant schmilzt (Gasentwicklung).

5.011 mg Subst.: 13.690 mg CO_2; 3.980 mg H_2O

$C_{30}H_{46}O_5$ (486, Bruttoformel der Chinovasäure)	Ber.:	C 74.07	H 9.46%
$C_{30}H_{44}O_5$ (484)		74.38	9.05
$C_{30}H_4O_5$ (482)		74.68	8.74
	Gef.:	C 74.51	H 8.89%

Hydrierung nach Busch: Palladium (auf Calciumcarbonat) und Hydrazin entfernen das Halogen, das hellgelbe, kolophoniumähnliche Harz kristallisiert jedoch nicht.

Natrium in abs. Alkohol: 1,5 g Trichlorchinovalakton werden in 50 ccm abs.-Äthanol erhitzt (Ölbad) und im Laufe einer Stunde 6 g Natrium hinzugegeben. Nachdem alles Natrium gelöst ist, wird in Wasser gegossen, angesäuert und abgesaugt. Aus Aceton und Äthanol erhält man Kristalle, die aus der Hülse mit Aceton extrahiert und aus Dioxan umkristallisiert werden; sie sind halogenfrei. Smp. 302°. Im Gemisch mit Chinovasäure ist der Smp. 292—297°.

5.123 mg Subst. (bei 110° i.V. getr.): 13.710 mg CO_2, 9.16 mg H_2O

$C_{30}H_{46}O_6$ (502)	Ber.:	C 71.71	H 9.16%
	Gef.:	72.99	9.45%

Die Analyse liegt also zwischen den Werten mit fünf und sechs Sauerstoffatomen (siehe vorherige Analyse).

Versuche mit Trichlorchinovasäure

Das Halogen ist in dieser Verbindung wesentlich fester gebunden als im Trichlorlakton. Kochendes Pyridin spaltet auch nach 8 Stunden nur spurenweise Cl ab, erst nach mehrstündigem Erhitzen im Einschlußrohr auf 150° ist Cl-Ion nachzuweisen. Das Reaktionsprodukt kristallisiert in gerin-

ger Menge aus Aceton, ist noch stark chlorhaltig und war nicht auf einen konstanten Schmelzpunkt zu bringen.

Die übrigen an Trichlorchinovalakton ausgeführten Versuche wurden auch auf die Trichlorsäure übertragen: zehnprozentige methylalkoholische Kalilauge greift auch bei fünfstündigem Kochen nicht merklich an. Hydrierungsversuche verliefen ergebnislos, man erhält Harze, die noch Halogenreaktion geben und nicht kristallisieren.

Die schwierigen Umsetzungen und die verlustreiche Reinigung der Chlorderivate der Chinovasäure lassen diesen Weg für den systematischen Abbau nicht als geeignet erscheinen. Da aber die Chloratome zumindest zum Teil an Stellen des Moleküls sind, die bisher noch nicht Angriffspunkte der Konstitutionsaufklärung waren, wird dieser Weg vielleicht — trotz aller Nachteile — beschritten werden müssen, um Einblick in andere Teile des Moleküls zu erhalten.

Einige Benzopersäuretitrationen, die für die Charakterisierung von Doppelbindungen wichtig sind

		Mmol Benzopersäure
0.412 Mmol Chinovasäure:		
Verbrauch nach	40 Stunden	0.04
	64 „	0.06
	88 „	0.08
0.128 Mmol „gelbe Säure“:	40 „	0.04
(Hoshino)	64 „	0.07
	88 „	0.09
0.058 Mmol Ester der gelben	40 „	—
Säure;	64 „	—
	88 „	0.01
0.572 Mmol Chinochromin:	40 „	0.95
	64 „	1.00
	98 „	1.15

Aus dem Ansatz mit Chinochromin wurde kein kristallisiertes Produkt erhalten, obwohl bei der Aufarbeitung darauf geachtet wurde, daß die Substanz nicht mit Säure in Berührung kam.

Drehwerte der Chinovasäure und einiger Derivate

Substanz	Menge in mg	Lösungsmittel in ccm	α	$\alpha_D^{T^0}$
Cinovasäuredimethylester	35.6	1 $CHCl_3$ + 2 C_2H_5OH	+ 2.735	$\alpha_D^{19} = +115.2$
„	57.6	5 $CHCl_3$	+ 2 685	$\alpha_D^{19} = +116.5$
Anhydrochinovasäure	34.5	1 $CHCl_3$ + 2 C_2H_5OH	+ 6.760	$\alpha_D^{20} = +294$
Novasäure	248.8	10 $CHCl_3$	+ 6.115	$\alpha_D^{18} = +123$
Brenzchinovasäure	99.0	5 $CHCl_3$	— 2.426	$\alpha_D^{22} = -61.3$
Brenzchinovamethylester	99.0	5 $CHCl_3$	— 2.421	$\alpha_D^{20} = -61.1$
Bromlakton	119.5	5 $CHCl_3$	— 0.194	$\alpha_D^{20} = -4.1$
Dienbrenzchinovasäure	61.5	5 $CHCl_3$	— 1.023	$\alpha_D^{20} = -41.6$
Trienbrenzchinovasäure (Blättchen)	113.0	5 $CHCl_3$	— 0.209	$\alpha_D^{20} = -4.6$
(Nadeln)	91.0	5 $CHCl_3$	— 0.189	$\alpha_D^{20} = -5.2$
Trienketosäure	101.0	5 $CHCl_3$	+ 0.759	$\alpha_D^{20} = +18.8$
Anhydrobrenzchinova-methylester	68.0	5 $CHCl_3$	— 0.850	$\alpha_D^{20} = -30.5$
Chinovatrienalkohol (Benzoat)	29.6	3 $CHCl_3$	+ 0.821	$\alpha_D^{18} = +41.6$
„	27.3	3 $CHCl_3$	+ 0.825	$\alpha_D^{18} = +45.3$
Isochinovatrien-alkohol (Benzoat)	29.9	2 $CHCl_3$	+ 1.971	$\alpha_D^{24} = +65.7$
Trichlorchinovalakton	273.0	10 $CHCl_3$	+ 1.260	$\alpha_D^{19} = +23.1$

Ultraviolett-Absorption

Um aus den Extinktionskurven Schlüsse auf die absorbierenden Atomgruppen ziehen zu können, ist man vollständig auf den Vergleich mit ähnlichen Substanzen angewiesen, bei denen die Lage und Art der Chromophore sichergestellt ist. Hierfür kommen im Falle der Chinovasäure nur Sterinderivate in Betracht; einige Male kann auch Abietinsäure herangezogen werden. Wo Unsicherheit der Anordnung der Chromophore aus spektroskopischen Daten besteht, ist dies — wie auch bereits auf Seite 16 — hervorgehoben.

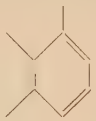
1. Chinochromin: Es liegen mit Sicherheit 2 Doppelbindungen in Konjugation vor. Die Anordnung hat zumeist eine Absorptionsbande zwischen 237 und 245 mμ (Beispiele: Fieser,

Chemistry of Natural Products Related to Phenanthrene S. 346, 362; Journ. of Am. Chem. Soc. *60,* 160). Das Absorptionsmaximum des Chinochromin liegt bei 252 mμ, also recht nahe bei diesen Werten. — Konjugation in einem Ring ver-

ursacht gewöhnlich ein Maximum zwischen 270 und 280 mμ (Beispiele: Ann. *534,* 23, 24; Journ. of Am. Soc. a.a.O.). Die Differenz gegenüber 252 mμ ist so groß, daß diese Möglichkeit wohl ausgeschlossen werden kann. Es muß aber erwähnt werden, daß die Stellung der Doppelbindungen in zwei Ringen bis jetzt auf chemischem Wege noch nicht geprüft wurde. Ferner wird von Ruzicka die Sicherheit einer derartigen Unterscheidung bezweifelt (Helv. XXI, 568).

2. Dienbrenzchinovasäure hat ein Absorptionsmaximum bei 247 mμ, es gilt dementsprechend das für 1.) vorgebrachte. Die Konjugation in verschiedenen Ringen wird durch das Verhalten gegen Maleinsäureanhydrid gestützt.

3. Lage und Höhe des Maximums in Trienbrenzchinovasäure entspricht den für Ringkonjugation dreier Doppelbin-



dungen gefundenen Werten (λ_{max} 268—270 mμ. Beispiele: Anm. *497,* 132; Journ. Biol. Chem. *114,* 705; *106,* 71; Fieser, loc. cit. S. 413). Konjugation von Benzolring und Carboxylgruppe würde ein höheres Maximum fordern, das bei Wellenlängen von etwa 300 m liegt. Im Einklang mit dem Abbau der Substanz ist diese Möglichkeit also auch durch das Spektrum auszuschließen.

Andere denkbare Anordnungen sind I (Vitamin D, Anm. **492**, 233: λ_{max} 265 mμ) oder II (B **69**, 1125! $\lambda_{max} \sim$ 318 mμ) und III (Anm. **534**, 37: λ_{max} 285 mμ). Keines der Beispiele

I

II

III

entspricht den gefundenen Werten so gut, wie das zuerst angeführte des aromatischen Ringes. Die chemischen Befunde sind damit in Übereinstimmung.

4. Oxydationsprodukt $C_{23}H_{30}O_6$: nachdem Substanz 4 aus 3 hervorgeht, ist die vollständige Änderung des Absorptionsspektrums sehr bemerkenswert. An ähnlichen Spektren können nur zwei angeführt werden: 1-Methylbenzol-2, 3, 4, 5-tetracarbonsäure-tetramethylester (Anm. *534,* 33): gemessen zwischen 240 und 310 mμ, Maximum in diesem Bereich bei etwa 295 mμ. Außerdem kann Phtalsäureanhydrid (in Hexan) verglichen werden (Z. f. physik. Chem. *125,* 161): Maximum

bei etwa 247 mμ, ferner ein Absorptionsband mit Feinstruktur zwischen 275 und 295 mμ. Beide Kurven sind der von 4 sehr ähnlich, abgesehen von einer Verschiebung, die etwa 12 mμ beträgt.

5. und 6. Die Trienalkohole sind im Absorptionsspektrum der Triensäure so ähnlich, daß sicherlich bei allen drei Verbindungen die gleiche chromophore Struktur vorliegt. Es ist also auch hier Ringkonjugation der Doppelbindungen eingetreten. Das Nebenmaximum des Isochinovatrien-alkohols ist sehr ähnlich einem Absorptionsband des Vitamin D_2 bei 278 mμ (Ann. 492, 233). Eine analoge Anordnung der Doppelbindungen ist unwahrscheinlich, kann aber chemisch leicht geprüft werden; die bisherigen Kenntnisse sprechen nicht dafür. Eine Erklärung der Isomerie der Trienalkohole darf jedenfalls aus den Spektren nicht abgelesen werden.

Literaturverzeichnis

1) Helv. XX, 299
2) Helv. XIX, 1136
3) Helv. XIX, 1402
4) Helv. XIX, 511
5) H. S. **202**, 207
6) H. S. **208**, 9
7) H. S. **211**, 5
8) R. **51**, 1200
9) Helv. XIX, 247
10) Helv. XX, 791
11) B. **55**, 2332
12) Helv. XX, 1553
13) Helv. XXI, 83
14) Soc. 1937, 989
15) Anm. **502**, 223
16) Helv. XX, 1155
17) Helv. XVIII, 676; XII, 419
18) Lettre, Sterine und Gallensäuren, S. 64, Anm. 153
19) Z. f. angew. Chem. 1938, 6
20) Helv. XX, 1570
21) Helv. XV, 431, 1496; XVII, 442; siehe auch Diss. Friedrich
22) Nature **140**, 467
23) Anm. **497**, 141
24) B. **45**, 1742
25) B. **40**, 261; Monatsh. f. Chem. **17**, 584; „Lettré", S. 33
26) Helv. XX, 299; H. S. **199**, 54; **211**, 5
27) Anm. **522**, 210
28) Diss. Dietrich, Universität München 1935, S. 47
29) Anm. **453**, 98
30) Diss. Hartmann, Universität München 1935, S. 76, 77
31) Diss. Hrubesch, Universität München 1937, prakt. Teil, S. 39
32) Diss. Hartmann, S. 90
33) Anm. **522**, 199
34) Anm. **453**, 94
35) Diss. Hartmann, S. 10
36) Diss. Hartmann, S. 68; dort auch Hoshino zit.

37) Anm. **494**, 124; **497**, 138; **534**, 33
38) Helv. XIII, 1117; B. **33**, 3642; H. S. **229**, 233; J. biol. Chem. **63**, 123; **114**, 705; siehe auch „Fieser", S. 274
39) Helv. VIII, 632
40) B. **69**, 2617; **68**, 102; Anm. **497**, 130
41) H. S. **199**, 63
42) H. S. **202**, 217
43) Anm. **488**, 242
44) Diss. Hartmann, S. 73
45) Anm. **490**, 126
46) Diss. Hrubesch, S. 3
47) B. **43**, 425, 638; **51**, 585, 594
48) Diss. Hartmann, S. 70
49) B. **42**, 4720; **41**, 686
50) B. **40**, 4370; **41**, 1666; **43**, 2883
51) Anm. de Chim. et de Phys. [7] **4**, 340
52) Anm. **373**, 315, 318; **411**, 24
53) Anm. **453**, 92
54) Anm. **497**, 200
55) B. **52**, 409
56) Angew. Chem. **25**, 2480
57) Diss. Hartmann, S. 73
58) Helv. XII, 232; XI, 609; XV, 49
59) Helv. XIX, 322
60) Arkiv f. Kemi, Mineralogie och Geologie **9**, Nr. 27, 13
61) B. **68**, 2245; Anm. **521**, 165; Helv. XIX, 420
62) Anm. **521**, 165
63) Anm. **522**, 75
64) Diss. Dietrich, S. 33
65) Journ. of Am. Chem. Soc. **60**, 2078
66) Richter-Anschütz, 12. Aufl. II_1, 308, 310; Anm. **162**, 265
67) Helv. XX, 1279
68) Anm. **497**, 130
69) Anm. **522**, 200
70) Meyer, Analyse und Konstitution. 5. Aufl., S. 320
71) Wiener Monatsh. **59**, 256

Lebenslauf

Am 28. Juli 1914 wurde ich in Jena als Sohn des Hochschullehrers Wilhelm Schlenk geboren. Meine Schulausbildung begann in Wien und wurde nach einem Jahre in Berlin fortgesetzt. Dort erwarb ich Ostern 1932 das Reifezeugnis des Humanistischen Gymnasiums.

Vom Sommersemester 1932 bis zum Wintersemester 35/36 war ich an der Universität Berlin immatrikuliert. Ich belegte naturwissenschaftliche Fächer an der Universität und auch an der Technischen Hochschule Charlottenburg; ab Sommersemester 1933 wählte ich Chemie als Hauptfach, war aber weiterhin auf der Technischen Hochschule Gasthörer. Nachdem ich im Frühjahr 1936 in Berlin das Doktorandum bestanden hatte, begann ich im April in München unter Leitung von Herrn Geheimrat Professor Dr. H. Wieland meine Doktorarbeit und beendete sie im Juni 1938.